

Aus
der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Danilo Fliser

**Citratantikoagulation bei kontinuierlicher
venovenöser Hämodialyse und Leberinsuffizienz**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2015

Vorgelegt von:
Theresa Stadler
Geboren am 21.11.1987 in Regensburg

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	8
1.1	Zusammenfassung.....	8
1.1.1	Citrat-Antikoagulation bei kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse und Leberinsuffizienz.....	8
1.2	Summary.....	9
1.2.1	Citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodialysis and liver failure	9
2	Einleitung.....	11
2.1	Leberinsuffizienz	12
2.2	Kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit regionaler Antikoagulation.....	14
2.3	Citratmetabolismus.....	17
2.3.1	Citrat physiologisch – Citratzyklus.....	17
2.3.2	Citratmetabolismus bei Leberinsuffizienz	18
2.4	Komplikationen bei Ci-Ca Dialyse	18
2.4.1	Citratakkumulation	18
2.4.2	Metabolische Alkalose	19
2.4.3	Möglichkeiten, Veränderungen im Säure-Basen- und Calcium-Haushalt entgegenzuwirken.....	20
2.5	Fragestellungen und Studienziele	21
3	Material und Methoden	22
3.1	Patientenkollektiv	22
3.1.1	Einschlusskriterien	22
3.1.2	Dialyseindikationen	22
3.1.3	Leberfunktionsstörung	23
3.2	Untersuchungsparameter	23
3.2.1	Datenerfassung	23
3.2.2	Laborparameter	25

3.3	Kontinuierliches Nierenersatzverfahren während Intensivaufenthalt	25
3.3.1	Lokale Antikoagulation mit Citrat.....	26
3.4	Komplikationen der Citratantikoagulation	26
3.5	Statistische Datenanalyse	27
4	Ergebnisse.....	29
4.1	Beschreibung der Patientenpopulation	29
4.2	Krankheitsscores.....	33
4.3	Dialyse, Kennzahlen und Antikoagulation.....	34
4.3.1	Standardeinstellungen der Citratantikoagulation	35
4.4	Citratantikoagulation, Komplikationen und Konsequenzen	36
4.4.1	Citratgabe und Calciumsubstitution.....	37
4.4.2	Komplikationen – Citratakkumulation und metabolische Alkalose	39
4.4.3	Reaktionen auf Komplikationen der Citratantikoagulation	41
4.5	Potentielle Einflussfaktoren Citrat-assoziiierter Komplikationen	42
4.5.1	Citratakkumulation	43
4.5.2	Metabolische Alkalose	52
4.5.3	Auftreten beider Komplikationen	58
4.5.4	Auftretende Komplikationen und Mortalität.....	58
5	Diskussion	60
5.1	Patientenkollektiv	60
5.2	Dauer der CVVHD.....	60
5.3	Effektivität der Antikoagulation	61
5.4	Dialysedosis und Calciumsubstitution.....	62
5.5	Citratakkumulation.....	64
5.6	Risiko- und Prognosefaktoren für das Auftreten einer Citratakkumulation ...	67
5.7	Metabolische Alkalose.....	69
5.8	Mortalität	71
5.9	Limitationen.....	71

5.10	Schlussfolgerung	72
6	Literaturverzeichnis.....	74
7	Abbildungsverzeichnis	81
8	Tabellenverzeichnis	82
9	Publikationen / Dank	83
9.1	Kongressbeiträge (Poster).....	83
9.2	Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time/ aktivierte Gerinnungszeit
aPTT	aktivierte Thromboplastinzeit
AP	alkalische Phosphatase
ASB	assisted spontaneous breathing
ATIII	Antithrombin III
AUC	Area under the curve
BMI	Body mass index
CHE	Cholinesterase
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
ELWI	extravascular lung water Index
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HD	Hämodialyse
ICG	Indocyaningrün
INR	International Normalized Ratio
IOI	Interdisziplinäre Operative Intensivstation
ITBVI	intrathoracic blood volume index
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KH	Krankenhaus
l	Liter
LV	linksventrikulär
MELD-Score	Moldes of End Stage Liver Disease-Score
min	Minute
ml	Milliliter
PDR	Plasma disappearance rate/ Plasmaverschwinderate
PEEP	positiv endexpiratorischer Druck

ROC	Receiver Operating Characteristics
RR	Blutdruck
RV	rechtsventrikulär
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

1.1.1 Citrat-Antikoagulation bei kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse und Leberinsuffizienz

Das akute, dialysepflichtige Nierenversagen stellt eine häufige Komplikation bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen dar. Zur Durchführung einer Nierenersatztherapie ist eine adäquate Antikoagulation notwendig. Die Blutungsgefahr ist bei kritisch Kranken recht hoch. Daher erscheint eine regionale Antikoagulation in dieser Situation vorteilhaft, bei der das Blutungsrisiko nicht beeinflusst wird. Eine Antikoagulation mit Citrat wird bei bestehender Leberfunktionsstörung jedoch kritisch betrachtet, da Citrat hepatisch metabolisiert wird und daher eine Citratakkumulation auftreten kann.

Das Ziel dieser Untersuchung war es, den tatsächlichen Einfluss einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Entstehung von Komplikationen bei der Antikoagulation mit Citrat zu untersuchen.

In dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 69 Patienten untersucht, die im Zeitraum 01/2009 bis 11/2012 auf der interdisziplinären operativen Intensivstation mit einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse und Citratantikoagulation behandelt wurden und an einer akuten oder vorbestehenden Leberfunktionseinschränkung litten.

Insgesamt wurden 1339 Dialysetage analysiert und retrospektiv ausgewertet. In rund 25% der Fälle trat formal eine Citratakkumulation auf. Dieser konnte meist durch eine Anpassung der Dialysedosis begegnet werden. Es traten keine klinischen Symptome einer Citratakkumulation auf. In keinem Fall musste die Antikoagulation mit Citrat beendet werden. In Korrelations- und Regressionsanalysen ließen sich hepatische Synthese- und Funktionsparameter nicht als prädiktive Faktoren für das Auftreten einer Citratakkumulation identifizieren mit Ausnahme des MELD-Scores. Erstaunlicherweise kam es bei rund 25% der Patienten sogar zu einer metabolischen Alkalose – eine Komplikation, die eigentlich nur bei einem guten bzw. raschen

Citratabbau auftreten kann. In Summe scheint daher die Leberfunktion nicht alleine bzw. überwiegend für den Abbau von Citrat verantwortlich zu sein.

Eine Antikoagulation mit Citrat ist auch bei eingeschränkter hepatischer Funktion bei kritisch Kranken möglich. Potentiellen Komplikationen kann durch engmaschige Kontrollen und einer adäquaten Anpassung der Dialysedosis begegnet werden.

1.2 Summary

1.2.1 Citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodialysis and liver failure

Acute kidney injury, requiring renal replacement therapy, is a common complication among critically ill patients in intensive care units. Adequate anticoagulation is necessary for any kind of renal replacement therapy. Critically ill patients have an increased risk of bleeding. In these cases regional anticoagulation seems to be the favourable method because it does not affect the hemorrhage risk. However, anticoagulation with citrate is considered sceptical in patients with liver dysfunction since citrate undergoes a hepatic metabolism and can lead to citrate accumulation.

The objective of this study was to investigate the influence of impaired liver function on the development of complications during citrate anticoagulation.

In this study the data of 69 patients who were treated in the period 01/2009 to 11/2012 in a interdisciplinary surgical intensive care unit with continuous venovenous haemodialysis and regional citrate anticoagulation and who suffered from acute or pre-existing liver failure were retrospectively evaluated.

A total of 1339 dialysis days were analyzed retrospectively. In about 25% an accumulation of citrate formally occurred. This problem could be reversed by adjusting the dialysis dose. There were no clinical symptoms of citrate accumulation at any time. In no case anticoagulation with citrate had to be interrupted. In correlation and regression analyzes hepatic synthesis and function parameters were not identified as predictive factors for the occurrence of citrate accumulation with the exception of the MELD score. Surprisingly, in approximately 25% of patients a metabolic alkalosis occurred – a complication that normally only happens with a good

and rapid citrate metabolism. In total, the liver function does not seem to be the only and predominate factor for the degradation of citrate.

Regional citrate anticoagulation is even feasible in critically ill patients with impaired liver function. Potential complications can be avoided by close monitoring and adequate adjustment of the dialysis dose.

2 Einleitung

Zur Nierenersatztherapie bei Patienten auf einer Intensivstation wird weltweit häufig ein intermittierendes Dialyseverfahren (1) und eine Antikoagulation mittels Heparin durchgeführt (2) (3). In einigen Zentren werden die regionale Antikoagulation mit Citrat sowie kontinuierliche Nierenersatzverfahren immer häufiger eingesetzt (4). Am Universitätsklinikum des Saarlandes stellt diese Methode seit Anfang 2009 das Routineverfahren aller Akutdialysen dar. Besonders bei chirurgischen Patienten mit hohem Blutungsrisiko ist eine regionale Antikoagulation mit Citrat einer systemischen Antikoagulation mit Heparin vorzuziehen (5) (6) (7) (8). Die regionale Antikoagulation mit Citrat ist nicht nur effektiv und sicher, sondern zeigt auch verbesserte Filterstandzeiten (4) (9) (10) (11), ein selteneres Auftreten von Blutungen (12) (13) und weniger Bedarf an Bluttransfusionen (13). Daher scheint eine Citratantikoagulation der Nierenersatztherapie einen günstigen Einfluss auf das Outcome zu haben verglichen mit einer Antikoagulation mittels Heparin (12) (14), wenngleich diese Frage bisher nicht abschließend geklärt ist. Zusätzlich ergeben sich Vorteile im Hinblick auf die Kosten im Vergleich zu einer Antikoagulation mit Heparin (12).

Vor allem Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion profitieren von dem geringeren Risiko an Blutungskomplikationen, die eine Citratantikoagulation bietet (15) (16). Jedoch besteht bei diesen Patienten die Gefahr der Citratakkumulation, da der Citratabbau überwiegend hepatisch abläuft. Eine Überladung mit Citrat führt zu einem Abfall des freien ionisierten Calciums, Störungen im Säure-Basen-Haushalt und Elektrolyt-Verschiebungen (17). Wegen dieser potentiellen Nebenwirkungen wird Citrat bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz meist nicht angewandt bzw. werden Patienten mit Leberfunktionsstörungen häufig in Studien zur Anwendung von Citrat ausgeschlossen, z.B. bei Kit-Hung Leung et al. (18). In der Literatur finden sich daher nur wenige Hinweise über die tatsächliche Rate an Komplikationen bei Leberfunktionsstörungen unter Citrat. Zudem beleuchten die meisten Publikationen nur kurze Dialysezeiträume (8) (19). Informationen zur Durchführung kontinuierlicher Dialysen mit Citrat-Antikoagulation bei vorbestehender oder im Verlauf erworbener Leberinsuffizienz sind nicht in ausreichendem Maße vorhanden. Es fehlen vor allem

Erfahrungen zur Durchführung eines solchen Verfahrens über einen längeren Zeitraum.

2.1 Leberinsuffizienz

Eine Leberinsuffizienz ist eine komplexe Erkrankung, bei der in unterschiedlichem Ausmaß die Synthese- und / oder Entgiftungsfunktionen der Leber eingeschränkt sind. Die häufigsten Ursachen hierfür sind Hepatitis, chronischer Alkoholabusus oder das Hepatozelluläre Karzinom. Diese und auch alle selteneren Lebererkrankungen münden meist im gemeinsamen Endbild der Leberzirrhose und Leberinsuffizienz. Entsprechend finden sich erhöhte Bilirubinwerte oder vermehrt Ammoniak als Ausdruck der gestörten Entgiftungsleistung. Die limitierte Syntheseleistung der Leber wird im klinischen Alltag im Labor an den Parametern Cholinesterase, Albumin und Gesamteiweiß sowie der Blutgerinnung überprüft.

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz besteht eine verstärkte Blutungsneigung (20) (21). Diese beruht einerseits auf der verminderten Synthese aller Gerinnungsfaktoren, andererseits kommt es im Zuge einer Leberzirrhose zur portalen Hypertension und einer Splenomegalie mit konsekutivem Hypersplenismus. Die hieraus resultierende Thrombozytopenie ist ebenfalls für die erhöhte Blutungsneigung verantwortlich. Daher können sowohl die plasmatische sowie die Plättchen-vermittelte Gerinnung bzw. Blutstillung bei einer Leberinsuffizienz eingeschränkt sein. Gleichzeitig kann auch eine beschleunigte intravasale Gerinnung auftreten, wenn gerinnungshemmende Faktoren fehlen. Beim Einsatz extrakorporaler Nierenersatzverfahren kann es daher bei Patienten mit Leberinsuffizienz gleichzeitig zu zweierlei, eigentlich gegensätzlichen Problemen kommen: Ein Verschluss des extrakorporalen Kreislaufes als Ausdruck einer nicht-funktionierenden Gerinnungshemmung sowie einer Blutung beim Patienten. (22)

Beurteilung der Leberfunktion

Im klinischen Alltag erfolgt die Bestimmung der Leberfunktion in erster Linie anhand von Laborparametern der Synthese (CHE, Albumin, ATIII, Quick) sowie der Entgiftung (Bilirubin, AP, Ammoniak). Allerdings bilden diese Parameter die

Leberfunktion nur bedingt ab. Daher erfolgt eine Beurteilung auch anhand der ICG-Clearance, da diese ein früher und sensibler Indikator einer abnehmenden Leberfunktionsleistung ist (23). Indocyanine-green ist eine Substanz, die fast ausschließlich über die Leber verstoffwechselt wird. Der Farbstoff wird zentralintravenös appliziert, von den Leberzellen aufgenommen und unkonjugiert über die Galle ausgeschieden. Über Messung der Plasmaverschwinderate (PDR) kann somit die Leberfunktion und -durchblutung indirekt gemessen werden. Eine ICG-Clearance >18%/min zeigt dabei eine ausreichende Perfusion und normale hepatische Zellfunktion an. (24) (25)

Der Model of end-stage liver disease (MELD)-Score wird zusätzlich zur Abschätzung des Schweregrades der Leberinsuffizienz herangezogen. Dieser Score fungierte ursprünglich als Prädiktor für den Behandlungserfolg nach Intervention mit einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt. Seit 2002 dient er der erleichterten Zuordnung von Spenderorganen und der Überlebensvorhersage verschiedener hepatischer Erkrankungen. Vorteil dieses Scores ist, dass er sich aus drei objektiven, reproduzierbaren und weitgehend laborunabhängigen Variablen berechnet. Die Formel lautet: (26)

$$\text{MELD-Score} = 9,57 \times \log_e \text{Kreatinin [mg/dl]} + 3,78 \times \log_e \text{Bilirubin [mg/dl]} + 11,2 \times \log_e \text{INR} + 6,43$$

Es können Werte zwischen 6 und 40 erreicht werden. Je höher der Wert, desto höher sind die Leberschädigung und das Risiko, innerhalb der nächsten drei Monate ohne Transplantation zu versterben. Alle Parameter in oben genannter Formel müssen mindestens den Wert eins annehmen. Das Kreatinin wird gleich vier gesetzt, falls in den letzten Wochen eine Dialyse durchgeführt wurde. (26) (27)

Durch Erhebung der Leberparameter und des MELD-Scores konnte zu verschiedenen Zeitpunkten ein Vergleich der Schwere der Erkrankung mit auftretenden Komplikationen gemacht werden.

2.2 Kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit regionaler Antikoagulation

Bei den Nierenersatztherapien unterscheidet man anhand der Dialysedauer zwischen einer intermittierenden und einer kontinuierlichen Form. Die Dialysedauer beträgt im ersten Fall meist 4-5 Stunden, bei der kontinuierlichen idealerweise 24 Stunden je Dialysetag.

Bei Akutdialysen erscheint ein kontinuierliches Verfahren, z.B. eine venovenöse Hämodialyse (CVVHD) in vieler Hinsicht vorteilhaft gegenüber einem intermittierend durchgeführten Verfahren. Vor allem kritisch kranke Patienten mit hämodynamischer Instabilität scheinen von einem langsamen Flüssigkeitsentzug zu profitieren (28). Allerdings gibt es formal bislang keine Studie, die diese klinische Beobachtung unwiderlegbar gezeigt hat (29) (30). Dennoch gibt es Hinweise, dass ein kontinuierliches Verfahren eine bessere Aussicht auf Erholung des Nierenparenchyms nach akutem Nierenversagen haben könnte (31) (32) und die Wahrscheinlichkeit einer Langzeitdialyse abnimmt (33).

Ein großes Problem stellt bei jedem Nierenersatzverfahren die Antikoagulation dar. Hierbei gilt es, diese so durchzuführen, dass es weder zu einer Gerinnung im extrakorporalen Kreislauf kommt, noch eine Blutungskomplikation als Ausdruck einer zu starken Antikoagulation auftreten kann. Ein Verschluss des extrakorporalen Blutkreislaufes führt zu längeren Unterbrechungen der Hämodialyse durch Filter- und Systemwechsel. Dies reduziert die Effektivität des Nierenersatzverfahrens und ist assoziiert mit steigenden Behandlungskosten. Der Verlust eines extrakorporalen Systems führt wie bei einer Blutung zu einem effektiven Blutverlust für den Patienten und daher auch zu einem vermehrten Transfusionsbedarf.

Historisch bedingt wurde als Antikoagulans zunächst Heparin verwendet. Bis heute stellt Heparin das Mittel der ersten Wahl für alle Dialyseformen in den meisten Ländern dar (34) (35). Allerdings besteht unter Heparin, bedingt durch die systemische Antikoagulation, bei blutungsgefährdeten Patienten ein hohes Risiko für lebensbedrohliche Hämorrhagien. Zudem kann es bei kritisch kranken Patienten in 0,3-1,8% zur Entwicklung einer Heparin-induzierten-Thrombozytopenie (HIT Typ II) kommen, je nach zugrunde liegender Erkrankung (36) (37).

Mit der Dauer der Dialyse steigt die Gefahr des Auftretens von Komplikationen der Antikoagulation. Daher stellen insbesondere über mehrere Tage oder gar Wochen

stattfindende kontinuierliche Dialysen eine besondere Herausforderung dar. Vor diesem Hintergrund hat in den letzten Jahren die regionale Antikoagulation mit Citrat bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren an Bedeutung gewonnen. (5) (38) (39) (40)

CVVHD (kontinuierliche venovenöse Hämodialyse)

Voraussetzung für die Durchführung einer venovenösen Hämodialyse ist das Vorhandensein eines großlumigen, zentralvenösen Zugangs. In dieser Arbeit wurden die akut-dialysepflichtigen Patienten mit einem Shaldonkatheter, i.d.R. liegend in der V. jugularis interna, versorgt und über diesen dialysiert. Über den Katheter sollte ein ausreichend hoher Blutfluss (80-120 ml/min) möglich sein. Das Blut wird über eine Pumpe durch den Dialysefilter geleitet. Das Dialysat läuft dabei im Gegenstromprinzip. Somit ist eine effektive Elimination von Kalium, Harnstoff, Phosphat und weiteren niedermolekularen Stoffen möglich.

Regionale Antikoagulation mit Citrat

Die regionale Antikoagulation bietet den Vorteil, dass sie lediglich die Gerinnungshemmung im extrakorporalen System beeinflusst und die systemische Antikoagulation weitgehend unbeeinflusst lässt (12). Dies ist vor allem bei blutungsgefährdeten Patienten (12), z.B. bei eingeschränkter Synthese von Gerinnungsfaktoren im Rahmen einer Leberinsuffizienz, wichtig. Die Wirkung von Citrat auf die Antikoagulation besteht im Wesentlichen auf der Komplexbildung mit Calcium und wirkt somit sowohl im intrinsischen- als auch extrinsischen System (41). Ionisiertes Calcium wird für die Bildung des Tenase-Komplexes (FIXa-FVIIIa-PL- Ca^{++}) und des Prothrombinase-Komplexes (FXa-FVa-PL- Ca^{++}) benötigt. Diese beiden Komplexe führen letztendlich zur Aktivierung von Thrombin und zur Thrombusbildung. Citrat greift in die Gerinnungskaskade ein, indem es Calcium als wichtigen Co-Faktor bindet und es somit zur Hemmung der Komplexaktivierung beiträgt. (41)

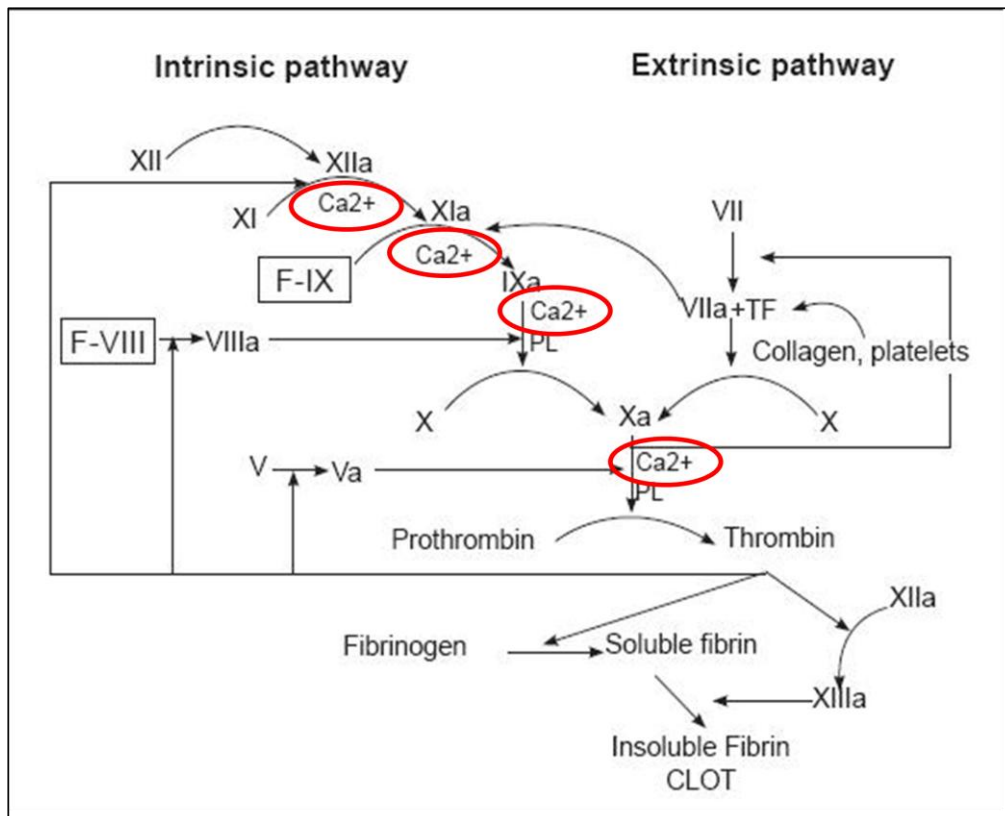


Abbildung 1: Gerinnungskaskade, Calcium-abhängige Schritte der Blutgerinnung (42)

F=Faktor, TF=tissue factor, PL=Phospholipide,

Quelle: http://www.scielo.org.co/img/revistas/rcg/v24n3/en_a13f9.jpg (modifiziert)

Citrat wird dem extrakorporalen Blutkreislauf vor dem Dialysefilter zugeführt und bildet dort mit ionisiertem Calcium (iCa) Komplexe. Calcium steht somit für die Blutgerinnung nicht mehr zur Verfügung und alle Calcium-abhängigen Schritte der Gerinnungskaskade werden gehemmt. Eine optimale Antikoagulation wird bei iCa Werten im extrakorporalen System $<0,35$ mmol/l erreicht (gemessen nach dem Hämofilter). Während der Filterpassage werden der Großteil des Citrats und die gebildeten Citrat-Calcium-Komplexe über das Dialysat eliminiert. Zum Ausgleich des Calciumverlustes wird im venösen Schenkel des Blutschlauchsystems eine Calciumlösung in Form von Calcium Chlorid ($CaCl_2$) infundiert. Nicht dialysiertes Citrat tritt in den systemischen Kreislauf des Patienten über und wird überwiegend von der Leber zu Bicarbonat metabolisiert. Wenn das ionisierte Calcium beim Patienten im physiologischen Bereich gehalten wird, ist die Antikoagulation durch Citrat nur auf das extrakorporale Dialysesystem beschränkt. (16) (40) (43)

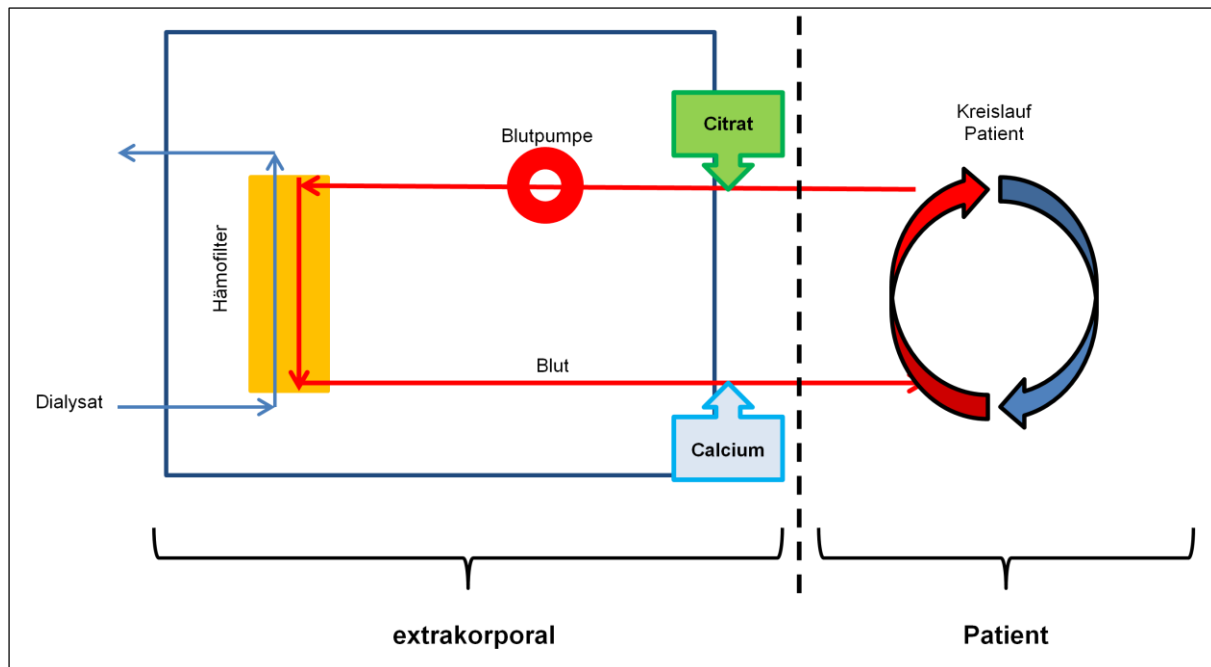


Abbildung 2: schematische Darstellung Citrat-Dialyse

2.3 Citratmetabolismus

2.3.1 Citrat physiologisch – Citratzyklus

Citrat wird unter physiologischen Zuständen rasch metabolisiert. Dies findet vorwiegend in der Leber statt, jedoch auch zu einem geringeren Teil in der Skelettmuskulatur und dem Nierenparenchym (16) (44). Natriumcitrat fungiert außerdem als Puffer und wird im Körper zu Citrat und Natriumbicarbonat umgewandelt. Diese Reaktion sieht wie folgt aus:



Das so entstandene Citrat wird in den Citratzyklus eingespeist. (45) Der Citratzyklus ist ein zyklischer Stoffwechselweg, der das entstandene Acetyl-CoA aus Fettsäure-, Kohelhydrat- und Aminosäureabbau weiter zur Energiegewinnung verwertet. Dieser Metabolismus findet in der mitochondrialen Matrix statt. Citrat wird im zweiten Schritt des Citratzyklus eingespeist und es entsteht daraus CO_2 und H_2O . (46) (47) Das an Citrat gebundene Calcium wird dabei freigesetzt (48).

2.3.2 Citratmetabolismus bei Leberinsuffizienz

Im Falle einer Leberfunktionsstörung oder schlechter Gewebedurchblutung kann es zur verminderten Metabolisierung von Citrat kommen, da der Citratzyklus nur unter aeroben Bedingungen abläuft. Daraus resultiert ein geringerer Abbau von Citrat und es häuft sich an. (15) (48). Kramer et al. untersuchten in einer Studie den Citratmetabolismus bei kritisch kranken Patienten mit und ohne Leberzirrhose. Darin zeigten sich Unterschiede in der Verwertung von Citrat. Zum Beispiel war die maximale Konzentration an Citrat im Körperkreislauf bei Zirrhose-Patienten erhöht im Gegensatz zu nicht-zirrhosen Kontrollpatienten (1,6 mmol/l vs. 1,01 mmol/l). Außerdem zeigte sich eine herabgesetzte Citrat-Clearance auf 48%. Die Halbwertszeit von Citrat war annähernd verdoppelt in der Gruppe mit Leberzirrhose (69 min vs. 36 min). (16) Citrat selber ist erst in hohen Mengen toxisch, jedoch führt eine Citratüberladung zu Störungen im Säure-Basen- und Elektrolythaushalt (48). Diese auftretenden Komplikationen werden unter 2.4 genauer ausgeführt.

2.4 Komplikationen bei Ci-Ca Dialyse

2.4.1 Citratakkumulation

Leberinsuffizienz kann zu einem eingeschränkten Citratmetabolismus führen und birgt die Gefahr der Citratakkumulation. Unter physiologischen Bedingungen werden Chelatkomplexe - aus iCa und Citrat - im Körper abgebaut. Das Citrat wird zu Bicarbonat verstoffwechselt, das ionisierte Calcium wird freigesetzt. Bei einem unzureichenden Metabolismus des Citrats bleibt das ionisierte Calcium gebunden. Daher nimmt mit der Zeit die Konzentration des ionisierten freien Calciums ab. Dieser Abfall des systemischen ionisierten Calciums führt zu einem steigenden Substitutionsbedarf, um das systemische iCa auf einem physiologischen Wert stabil zu halten. In der Summe kommt es daher zu einer Erhöhung des Gesamtcalciums bei normalem ionisiertem Calcium. (38) Das Gesamtcalcium setzt sich dabei zusammen aus Albumin-gebundenem Calcium, Citrat-gebundenem Calcium und ionisiertem Calcium (15), vgl. Schema unter Abbildung 3.

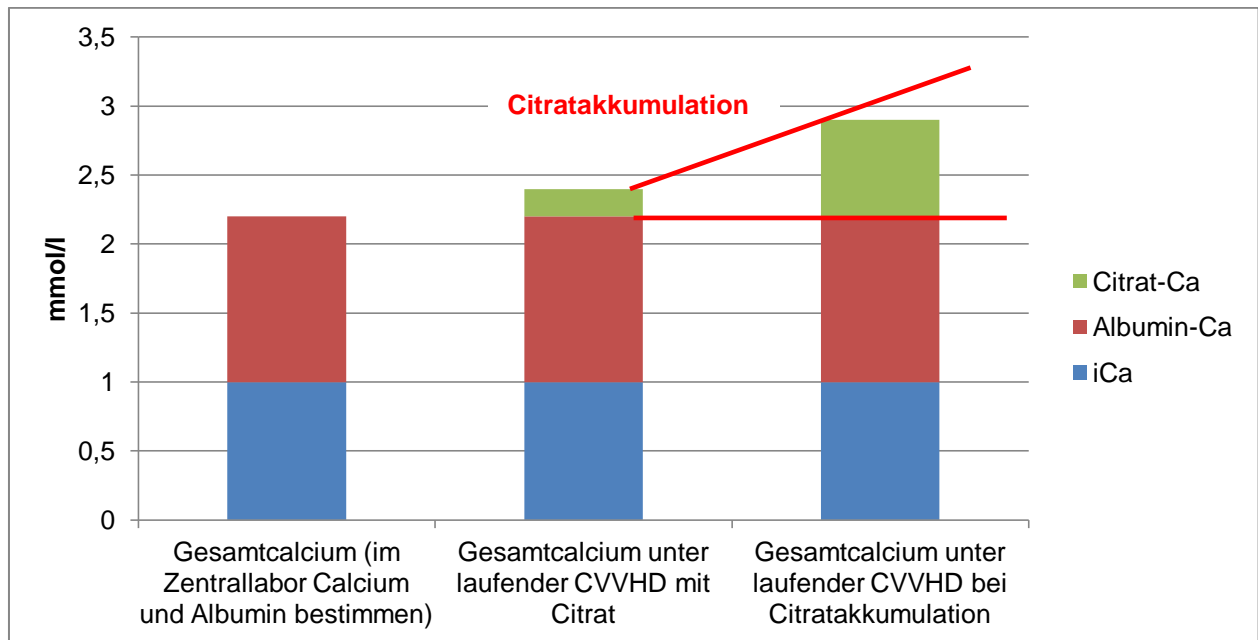


Abbildung 3: Calcium bei Citratantikoagulation und Akkumulation von Citrat unter laufender CVVHD

Citrat-Ca: Citrat-Calcium-Komplexe; Albumin-Ca: Albumin-gebundenes Calcium; iCa: ionisiertes Calcium beim Patienten

Der Quotient aus Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium steht in direktem Verhältnis zur systemischen Citratkonzentration. Diesen Zusammenhang macht man sich im klinischen Alltag zunutze, um rasch abschätzen zu können, ob ein ausreichender Citratmetabolismus oder ggf. eine Citratakkumulation vorliegt. Bei Leberinsuffizienz und einem eingeschränkten hepatischen Abbau des Citrats kommt es zu einer Steigerung des Gesamtcalciums bzw. zu einer Erhöhung des Quotienten aus Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium (ges.Ca/iCa). (43)

2.4.2 Metabolische Alkalose

Desweiteren besteht bei der Antikoagulation mit Citrat die Gefahr der Entstehung einer metabolischen Alkalose. In der Leber wird nicht dialysiertes Citrat zu Bicarbonat (HCO_3) abgebaut. Aus einem Mol Citrat werden drei Mol HCO_3 gebildet (5). Fällt viel Citrat und somit Bicarbonat an, kann sich daher eine metabolische Alkalose entwickeln. Zur Entstehung einer Alkalose bedarf es einerseits einer hohen Menge an Citrat, welche letztlich an den Blutfluss gekoppelt ist und andererseits einen raschen Abbau des Citrats, damit mehr Bicarbonat entsteht als unbemerkt pulmonal abgeatmet werden kann. Normalerweise wird eine metabolische Alkalose durch eine

leichte Minderung der Atemfrequenz und damit einem vermindertem Abatmen des Kohlenstoffdioxids (CO_2) kompensiert. Genau hierin liegt das eigentliche Problem einer metabolischen Alkalose: Viele kritisch kranke Patienten leiden an einer Vielzahl von Komorbiditäten, wobei insbesondere die obstruktiven Lungenerkrankungen in diesem Fall relevant sind. Bei dieser Erkrankung besteht eine CO_2 -Retention, die ohnehin zu einer Erhöhung des HCO_3 führt. Kommt es nun im Zuge des Citratabbaus zu einer metabolischen Alkalose, wird die Atemfrequenz normalerweise etwas abgesenkt. In diesen Fällen kann es dann aber leicht zu einer klinisch relevanten CO_2 Ansammlung kommen. Hieraus kann bei entsprechender pulmonaler Vorerkrankung eine respiratorische Insuffizienz resultieren, im schlimmsten Fall wird der Patient intubationspflichtig. Entsprechend kann sich bei intubierten Patienten mit Auftreten einer metabolischen Alkalose das Weaning bzw. die Extubationsphase deutlich verlängern, wodurch einer gewünschten Tendenz zur Hyperventilation entgegengewirkt wird.

2.4.3 Möglichkeiten, Veränderungen im Säure-Basen- und Calcium-Haushalt entgegenzuwirken

Bei einer metabolischen Alkalose wird Citrat zu Bicarbonat abgebaut. Dieses häuft sich an und führt zu einem pH-Wert Anstieg. Durch Erhöhung des Dialysatflusses und folglich der Citrat-Beseitigung über den Hämofilter oder Reduktion der Citratgabe bei vermindertem Blutfluss kann einer entstandenen Alkalose entgegengesteuert werden. (6) (7) (39)

Eine Citratakkumulation kann auf zwei Wegen behoben werden: die eine Möglichkeit ist eine Verringerung des Blutflusses, um die applizierte Menge an Citrat zu senken und die zweite Möglichkeit besteht in der Erhöhung des Dialysatflusses, um die Elimination des Citrats über den Dialysefilter zu steigern.

Eine Azidose kann formal entstehen, wenn das angefallene Citrat im Körper durch einen eingeschränkten hepatischen Abbau nicht zu Bicarbonat umgebaut werden kann. Folglich kommt es zu einem Mangel an Basen und zu einem Abfall des pH-Werts. Dieser Mechanismus spielt bei Patienten mit Kreislaufversagen meist eine untergeordnete Rolle. Im Vordergrund steht eine anaerobe Stoffwechsellaage mit

hieraus resultierender metabolischer Azidose. Daher erfolgt in der Regel keine relevante Erhöhung der Citratmenge mit dem Ziel der Bicarbonat-Produktion (was bei anaerober Stoffwechsellaage auch nicht funktioniert), sondern eine höhere Einstellung des Dialysatflusses, da somit mehr Säuren über den Hämofilter eliminiert werden.

Einer Hypercalcämie mit einem Gesamtcalcium $>2,7$ mmol/l kann durch eine Erhöhung des Dialysatflusses beseitigt werden. Dadurch kann mehr Citrat und das daran gebundene Calcium über den Hämofilter absorbiert und mit dem Ultrafiltrat ausgeschieden werden. Desweiteren sollte die substituierte Calciummenge gesenkt werden.

2.5 Fragestellungen und Studienziele

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Auswertung von Dialysedaten zu überprüfen, ob eine Antikoagulation mit Citrat bei Akutdialysen trotz Leberinsuffizienz möglich ist. Insbesondere sollte auch die Frage beantwortet werden, ob dies auch über einen längeren Zeitraum möglich ist. Zudem soll untersucht werden, welche Nebenwirkungen auftreten und ob es prädiktive Faktoren für diese gibt, z.B. ob der Grad der Leberschädigung einen Einfluss auf das Auftreten dieser Komplikationen nimmt. Ferner soll ermittelt werden, welche Probleme im Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt unter einer Citrat-Antikoagulation auftreten können und wie durch Veränderungen der Dialysedosis und Antikoagulations-Einstellungen diesen frühzeitig begegnet werden kann.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Seit 01/2009 wird am Universitätsklinikum des Saarlandes ein Nierenersatzverfahren mit regionaler Citrat-Antikoagulation als Routineverfahren eingesetzt. Von diesem Zeitpunkt bis 11/2012 wurden 4807 Dialysetage (HD-Tage) auf der interdisziplinären operativen Intensivstation (IOI) durchgeführt. In dieser Studie wurden die Daten von 69 Patienten mit 1339 HD-Tagen retrospektiv ausgewertet. Alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten hatten eine vorbestehende oder sich im Verlauf entwickelnde Leberinsuffizienz.

3.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien mussten von den Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erfüllt werden:

- Behandlung mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren auf IOI
- Regionale Antikoagulation mit Citrat während CVVHD
- Akut auftretende oder vorbestehende Leberinsuffizienz

3.1.2 Dialyseindikationen

Die Gründe für den Beginn eines kontinuierlichen Hämodialyseverfahrens waren eine diuretika-refraktäre Volumenbelastung, eine Hyperkaliämie ($K^+ > 7$ mmol/l), eine Azidose, die unter konservativen Maßnahmen nicht gebessert werden konnte und ein Anstieg der Retentionsparameter (Harnstoff > 200 mmol/l). Andere Indikationen waren z.B. eine Rhabdomyolyse oder eine vorbestehende terminale Niereninsuffizienz.

3.1.3 Leberfunktionsstörung

Gründe einer vorbestehenden Leberfunktionsstörung waren:

- Hepatitis B/C
- Hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Alkoholabusus
- Zirrhose
- Andere (Lebermetastasen, Leberabszess, Hämochromatose, Lebernekrose, medikamentös-toxisches Leberversagen)

Zur Abschätzung des Schweregrads der Leberinsuffizienz wurde der MELD-Score hinzugezogen, berechnet aus Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin und INR. Dieser Score wurde bei Aufnahme ins Krankenhaus und zu Beginn der Dialyse erfasst. Außerdem dienten hepatische Synthese- und Entgiftungsparameter der Verlaufsbeurteilung.

3.2 Untersuchungsparameter

3.2.1 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Programm Microsoft Office Access MDE Database. Übertragen wurden Daten der elektronischen Patientenakten (SAP) und des auf Intensivstationen verwendeten Programms COPRA. Jedem Patienten wurde zu Beginn automatisch eine ID zur Anonymisierung zugeordnet. Erfasst wurden für jeden Patienten allgemeine Informationen zu Person und Komorbiditäten, sowie Labor- und Beatmungsparameter (vgl. Tabelle 1: erhobene allgemeine Daten für jeden Patienten).

Diese retrospektive Auswertung erfolgte entsprechend des Ethik-Votums 211/11 der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes.

Allgemeine Informationen	Laborwerte	Beatmungsparameter
Geburtsdatum	Cystatin C	Beatmungszeit in Stunden
Geschlecht	Kreatinin	FiO ₂
Größe, Gewicht	Harnstoff	pCO ₂
Aufnahme KH, IOI	Hämoglobin	pO ₂
Entlassung KH, IOI	Bilirubin	PEEP
Tod ja/nein	CHE	ASB
Todesursache	ICG-PDR	Tidalvolumen
TISS mean/ max	Quick	Resistance
SAPS mean/ max	Calcium	Compliance
Sepsis ja/ nein	Albumin	Oxygenierungsindex
Vorerkrankungen		
Hepatopathie		
Renale Grunderkrankung		
HD vor und nach Entlassung		
HD Indikation		
HD Beginn/ Ende		
Antikoagulation		
Kostart		

Tabelle 1: erhobene allgemeine Daten für jeden Patienten

Außerdem wurde der Verlauf der CVVHD dokumentiert und zu jedem Tag ein Tagesprofil erstellt. Dieses umfasste dialyserelevante Parameter wie Dialysatfluss, Blutfluss, Calcium-Gabe, Citratdosis, ionisiertes Calcium im extrakorporalen System und beim Patienten, sowie die Volumenbilanz.

Aus den Routinelaborparametern wurden in dieser Auswertung für jeden Tag folgende Blutwerte übernommen: Bilirubin, CHE, ICG-PDR, Quick-Wert, Albumin, Calcium und Ammoniak.

Die Bestimmung der Nierenfunktion erfolgte routinemäßig anhand des Kreatininwertes und den darauf aufbauenden Berechnungen der GFR unter Einbeziehung des Alters und Geschlechtes gemäß CKD-EPI. Häufig erfolgte zusätzlich die Bestimmung des Cystatin-C Wertes bzw. der sich daraus errechnenden GFR.

Die Blutgasanalyse wurde, laut Akten meist aus arteriellem Blut angefertigt. Falls jedoch kein arterieller Zugang vorhanden war, wurde venöses Blut verwendet (pO₂ und pCO₂ blieben dann unberücksichtigt).

Um die Krankheitsschwere der Patienten beurteilen zu können wurden Scores, wie SAPS II, APACHE und SOFA und der Katecholaminbedarf erfasst. Dieser wurde in drei Kategorien eingeteilt: gering (< 0,1 mg/kg/min), mittel (0,1-0,5 mg/kg/min) und hoch (0,5-1,0 mg/kg/min).

Bei beatmeten Patienten wurden die in Tabelle 1 genannten Werte und bei Patienten mit PiCCO-Messgerät zusätzlich ITBVI und ELWI in das Profil aufgenommen.

Das Auftreten respiratorischer Komplikationen oder eine neu auftretende Kreislaufinstabilität wurden ggf. für jeden Dialysetag dokumentiert. Respiratorische Komplikationen wurden definiert als Reintubation, wieder- oder neu aufgenommene CPAP Beatmung oder die Steigerung des FiO_2 um $>20\%$. Blutdruckkomplikationen umfassten einen Abfall des systolischen RR unter 90 mmHg und Beginn oder Steigerung der Katecholamingabe um 50%.

3.2.2 Laborparameter

Alle oben angeführten Laborwerte wurden zu sechs verschiedenen Zeitpunkten erfasst:

- Aufnahme ins Krankenhaus
- Aufnahme auf Intensivstation
- Beginn der Hämodialyse
- Ende der Hämodialyse
- Entlassung Intensivstation
- Entlassung Krankenhaus

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns können vereinzelt Parameter fehlen. Dies wurde ggf. in den entsprechenden Darstellungen kenntlich gemacht. Unabhängig hiervon wurden die zur Beurteilung der Leberfunktion und des Calciumhaushaltes aus den üblichen täglich standardmäßig auf der Intensivstation bestimmten Routineparameter (Blutbild, Elektrolyte...) übernommen.

Die Messung und Auswertung dieser Blutwerte erfolgte im Labor des UKS.

3.3 Kontinuierliches Nierenersatzverfahren während Intensivaufenthalt

Für die Durchführung des kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens wurde das Dialysegerät Multi Filtrate von Fresenius Medical Care, Bad Homburg mit CiCa-Modul verwendet. In dieser Studie wurde eine kontinuierliche venovenöse Hämodialyse eingesetzt. Für dieses Verfahren wird standardmäßig ein Blutfluss von

100 ml/min und ein Dialysatfluss von 2000 ml/h angewendet. Als Citratlösung wurde Natriumcitrat 4% (Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg) mit 136 mmol/l Citrat verwendet. Wichtig ist es bei einer CVVHD mit regionaler Citrat-Antikoagulation auf die Verwendung eines calciumfreien Dialysats zu achten. Somit wird verhindert, dass Calcium aus dem Dialysat in das Blut gelangen kann und die Antikoagulation beeinträchtigt. (8) Die verwendete Dialysatlösung ist wie folgt zusammengesetzt:

- Natrium 133 mmol/l
- Kalium 2 mmol/l
- Calcium 0 mmol/l
- Magnesium 0,75 mmol/l
- Chlorid 116,5 mmol/l
- Bicarbonat 20 mmol/l
- Glucose 1 g/l

3.3.1 Lokale Antikoagulation mit Citrat

Citrat wird im „arteriellen“ Schenkel des extrakorporalen Systems dem Patientenblut zugeführt. Der Zielspiegel des ionisierten Calciums lag bei 0,25-0,35 mmol/l. Der effektive Calciumverlust wird durch Infusion von ionisiertem Calcium vor Rückgabe des Bluts zum Patienten ausgeglichen. Die Dosis orientiert sich am Zielbereich des ionisierten Calciums beim Patienten zwischen 0,9 und 1,2 mmol/l. Es erfolgten wenigstens alle 4 Stunden Kontrollen des ionisierten Calciums und des Säure-Basen-Haushaltes. (5)

3.4 Komplikationen der Citratantikoagulation

Zwei typische Komplikationen einer Antikoagulation mit Citrat sind die Entstehung einer metabolischen Alkalose oder eine Akkumulation von Citrat.

Definition metabolische Alkalose

Eine Alkalose ist eine Störung des Säure-Basen-Haushaltes mit einem Anstieg des Blut pH-Wertes über 7,45 und einem Base excess $> +3$ mmol/l (49). Sie entsteht entweder durch den Verlust von sauren Valenzen oder der Anhäufung von Basen wie z.B. Bicarbonat (50). Bicarbonat kann bei der regionalen Antikoagulation mit Citrat entstehen, wenn Citrat in den systemischen Kreislauf gelangt und im Citratzyklus zu Bicarbonat abgebaut wird (19). Ein pH $> 7,45$ und ein BE $> +5$ mmol/l und/oder ein $\text{HCO}_3^- > 28$ mmol/l wurden als eine Alkalose gewertet.

Definition Citratakкумуляtion

Formal kann die Höhe des Citrats im Körper indirekt aus dem Anstieg des Verhältnisses von Gesamt- zu ionisiertem Calcium berechnet werden (15). Der Anstieg dieses Quotienten entspricht dem Citrat. Ein Quotient $> 2,4$ wurde gemäß Link et al. (38) als Citratakкумуляtion gewertet.

Der Normbereich für Citrat soll entsprechend der Literatur bei 0,08 bis 0,17 mmol/l liegen (51). Als toxische Konzentration wird ein fast hundertfacher Anstieg auf 12,4 mmol/l beschrieben (52).

3.5 Statistische Datenanalyse

Die Daten wurden aus der Access Datenbank in eine Excel Datei überführt. Mit diesem Programm wurden Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert berechnet. Zur statistischen Analyse wurde das Programm IBM SPSS Statistics, Version 19, verwendet.

Zur Ermittlung von Zusammenhängen zweier Variablen wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Bei nominalskalierten Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman und bei quantitativen Variablen der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet.

Der Vergleich von Mittelwerten wurde mit dem t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Bei nominalskalierten Variablen wurde der Chi²-Test angewendet.

Um den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf eine abhängige zu prüfen, wurde die lineare bzw. die binär logistische Regressionsanalyse eingesetzt.

Die prognostische Wertigkeit einer Variablen wurde mit Hilfe der Receiver operating characteristics (ROC) Analyse getestet.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gefordert.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patientenpopulation

Im Zeitraum von 01/2009 bis 11/2012 wurden 4078 Dialysetage bei 378 Patienten durchgeführt von denen 69 die Einschlusskriterien erfüllten. Insgesamt gingen 1339 Dialysetage in die Auswertung ein.

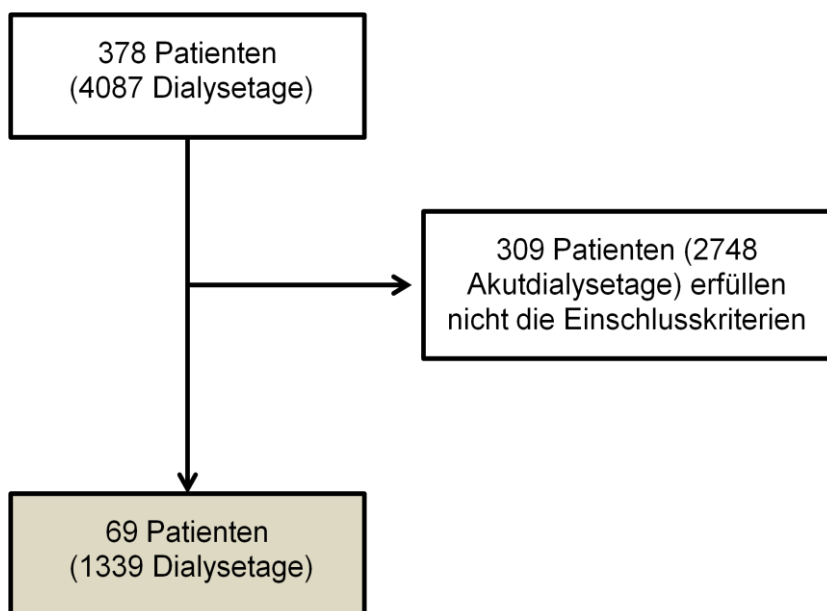


Abbildung 4: Patientenpopulation

Patientendaten und relevante Komorbiditäten sind in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

Im Schnitt waren die Patienten 59,1 Jahre alt, wobei das Alter von 24,1 bis 94,2 Jahren reichte. 68,1% der Patienten waren männlichen Geschlechts. Der durchschnittliche BMI betrug 26,5 kg/m² (17,1-48,2 kg/m²).

Bei 33 der 69 Patienten lag eine kardiale Vorerkrankung vor, 12 litten an einer pulmonalen Erkrankung.

Patientendaten und Komorbiditäten	
Patienten (n)	69
Alter (Jahre)	59,1(±12,4; 24,1-94,2)
Geschlecht, Anteil Männer (n/%)	47 / 68,1%
Gewicht (kg)	78,7 (±12,4; 50,0-165,0)
Größe (cm)	172,1 (±9,1; 150,0-196,0)
BMI (kg/m²)	26,5 (±4,6; 17,1-48,2)
<u>Vorerkrankungen</u>	
Kardial (n/%)	33/ 47,8%
Pulmonale Hypertonie (n/%)	5/ 7,2%
RV-Insuffizienz (n/%)	1/ 1,4%
LV-Insuffizienz (n/%)	5/ 7,2%
KHK (n/%)	10/ 14,5%
Vitium (n/%)	8/ 11,6%
Pulmonal (n/%)	12/ 17,2%

Tabelle 2: Patientendaten und Komorbiditäten

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung (±) und Minimum-Maximum dargestellt oder als Anzahl und Anteil der Population in % dargestellt.

Nierenfunktion

Die Bestimmung der Nierenfunktion erfolgte routinemäßig anhand des Kreatininwertes und den darauf aufbauenden Berechnungen der GFR. Diese wurden zu verschiedenen Zeitpunkten, wie in Tabelle 3 dargestellt, erhoben. Nicht routinemäßig erfolgte außerdem die Bestimmung von Cystatin C. In Klammern ist die jeweilige Anzahl von Patienten der vorhandenen Werte angegeben.

Nierenfunktion	
<u>Bei Aufnahme ins KH</u>	
Kreatinin (mg/dl) (n=69)	2,0 (±1,5; 0,5-7,6)
Kreatinin-Clearance (CKD-EPI) (ml/min) (n=69)	35,5
Cystatin C (mg/dl) (n=14)	2,55 (±1,36; 0,90-5,85)
GFR aus Cystatin C (ml/min) (n=14)	23,7
<u>Bei Aufnahme auf IOI</u>	
Kreatinin (mg/dl) (n=69)	2,0 (±1,3; 0,5-7,7)
Kreatinin-Clearance (ml/min) (CKD-EPI) (n=69)	35,5
Cystatin C (mg/dl) (n=14)	3,01 (±1,37; 0,9-5,85)
GFR aus Cystatin C (ml/min) (n=14)	19,1
<u>Bei Beginn HD</u>	
Kreatinin (mg/dl) (n=69)	2,7 (±1,3; 0,9-9,0)
Kreatinin-Clearance (ml/min) (CKD-EPI) (n=69)	24,7
Cystatin C (mg/dl) (n=24)	3,21 (±1,07; 1,06-5,85)
GFR aus Cystatin C (ml/min) (n=24)	17,7

Tabelle 3: Nierenfunktionswerte im Verlauf

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung (±) und Minimum-Maximum dargestellt oder als Anzahl und Anteil der Population in % dargestellt.

Bereits bei Aufnahme zeigt sich eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Erhöhung des Kreatininwertes und einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate (GFR) um 35,5 ml/min. Diese nimmt im Verlauf weiter ab bis zum Beginn der Dialyse. Im Vergleich führt die Berechnung der GFR aus Cystatin C zu einer deutlich niedrigeren Einschätzung der Nierenfunktion.

Leberfunktion

Alle eingeschlossenen Patienten hatten im Verlauf eine deutliche Leberfunktionseinschränkung. Bei 60,9% der Patienten lag eine Leberzirrhose vor, die in knapp der Hälfte der Fälle äthyltoxischer Genese war (vgl. Abbildung 5; Mehrfachnennung möglich).

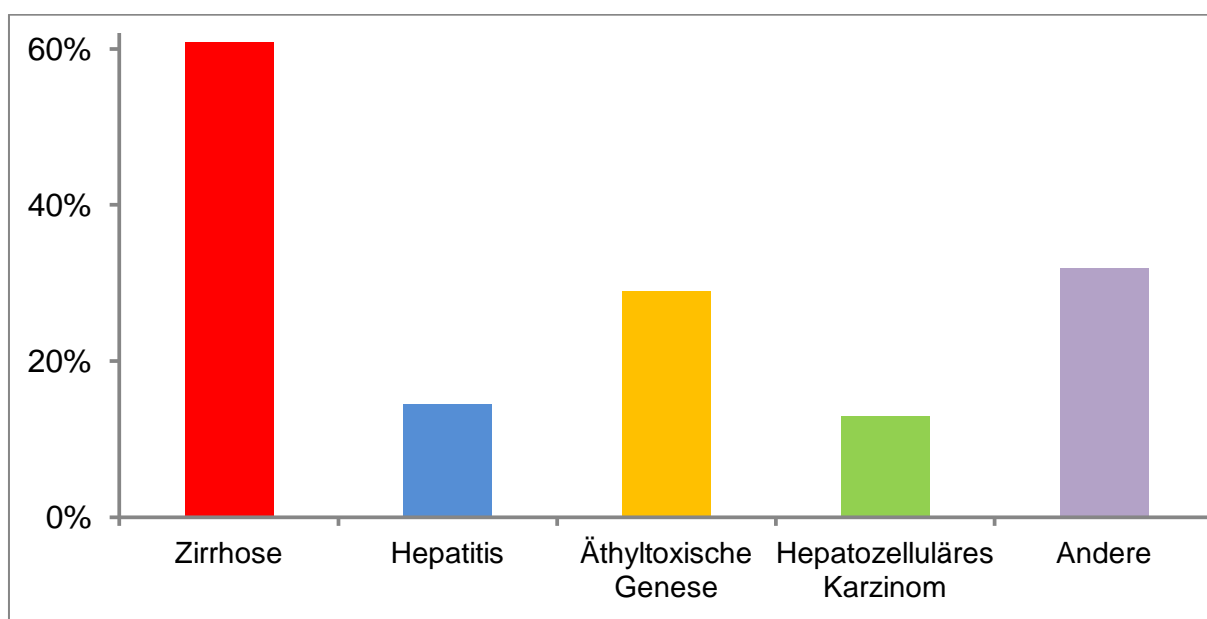


Abbildung 5: Ursachen der Leberinsuffizienz

Zur Abschätzung und Verlaufskontrolle wurden für die Syntheseleistung CHE, Quick und Albumin bestimmt und entsprechend das Bilirubin für die Entgiftungsleistung. Bei den meisten Patienten erfolgte wenigstens eine Messung der ICG-Clearance im Verlauf, allerdings liegen zu den einzelnen Zeitpunkten nur Messwerte weniger Patienten vor (Anzahl in Klammern).

Lebererkrankungen und -funktion	
MELD-Score KH-Aufnahme (n=66)	19,7 ($\pm 9,6$; 6-40)
MELD-Score Beginn HD	29,8 ($\pm 5,1$; 20-40)
<u>Leberfunktion bei Aufnahme KH</u>	
Bilirubin (mg/dl)	7,1 ($\pm 10,4$; 0,2-41,6)
Albumin (g/l)	30,5 ($\pm 6,8$; 19,0-44,0)
CHE (x1000 IE/l)	3,1 ($\pm 1,6$; 0,4-7,5)
Quick (%)	59,7 ($\pm 24,9$; 10,0-100,0)
ICG-PDR (n=5)	9,8 ($\pm 2,8$; 6,9-13,0)
<u>Leberfunktion bei Aufnahme ICU</u>	
Bilirubin (mg/dl)	9,3 ($\pm 11,8$; 0,2-43,3)
Albumin (g/l) (n=59)	27,2 ($\pm 7,3$; 12,0-44,0)
CHE (x1000 IE/l) (n=59)	3,0 ($\pm 1,7$; 0,3-6,8)
Quick (%)	54,2 ($\pm 20,4$; 11,0-94,0)
ICG-PDR (n=10)	11,9 ($\pm 6,8$; 2,2-25,0)
<u>Leberfunktion bei Beginn HD</u>	
Bilirubin (mg/dl)	9,5 ($\pm 10,6$; 0,3-43,3)
Albumin (g/l)	24,7 ($\pm 7,0$; 8,0-44,0)
CHE (x1000 IE/l)	2,8 ($\pm 1,7$; 0,1-6,8)
Quick (%)	51,6 ($\pm 22,0$; 10,0-100,0)
ICG-PDR (n=26)	7,6 ($\pm 5,8$; 2,2-25,0)
<u>Leberfunktion während HD</u>	
Bilirubin (mg/dl)	7,9 ($\pm 6,8$; 0,4-33,5)
Albumin (g/l)	25,0 ($\pm 4,1$; 16,3-38,8)
CHE (x1000 IE/l)	2,6 ($\pm 1,2$; 0,3-6,0)
Quick (%)	60,7 ($\pm 18,8$; 18,2-98,5)
ICG-PDR (n=58)	9,9 ($\pm 6,3$; 2,6-28,8)
<u>Leberfunktion bei Entlassung (n=29 Überlebende)</u>	
Bilirubin (mg/dl)	2,1 ($\pm 4,7$; 0,2-24,8)
Albumin (g/l)	29,7 ($\pm 4,2$; 22,0-36,0)
CHE (x1000 IE/l)	3,5 ($\pm 1,5$; 0,4-6,4)
Quick (%)	81,0 ($\pm 18,7$; 35,0-100,0)
ICG-PDR (n=0)	

Tabelle 4: Lebererkrankung und -parameter im Verlauf

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung (\pm) und Minimum-Maximum dargestellt oder als Anzahl und Anteil der Population in % dargestellt.

Bei Aufnahme ins Krankenhaus zeigte sich bereits bei den meisten Patienten eine eingeschränkte Leberfunktion mit reduzierter Syntheseleistung, die sich im Laufe des Krankenhausaufenthalts tendenziell verschlechterte. Entsprechend war bei diesen Patienten das Bilirubin initial häufig bereits erhöht. Bis zur Aufnahme auf die Intensivstation stieg das Gesamt-Bilirubin weiter an und lag bei Beginn der Dialysetherapie bei $9,5 \pm 10,6$ mg/dl. Unter der Dialysetherapie zeigte sich eine

leichte Reduktion auf $7,9 \pm 6,8$ mg/dl (Durchschnitt aller HD-Tage). Der berechnete MELD-Score betrug bei Krankenhausaufnahme im Schnitt 19,7 und maximal durchschnittlich 29,8.

Ungeachtet der Laborwerte ist der Schweregrad der hepatischen Funktionseinschränkung auch anhand der Rate der Leberersatztherapie und Lebertransplantation innerhalb der Patientenpopulation festzumachen. Bei insgesamt acht Patienten (8/69) wurde ein Leberersatzverfahren durchgeführt (3 x MARS, 5 x Leberpherese). Eine Lebertransplantation erfolgte bei 30 der 69 Patienten (43,5%), von denen sechs (20%) während des gleichen Aufenthalts retransplantiert wurden.

4.2 Krankheitsscores

Als Maß für die Sterbewahrscheinlichkeit bzw. Krankheitsschwere wurden der maximale SAPS II- und TISS-Score ermittelt. Insgesamt 57 der 69 Patienten waren beatmungspflichtig mit einer mittleren Beatmungsdauer von 425,5 Stunden. Durchschnittlich betrug die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus 62,9 Tage, davon 30,4 Tage auf der Intensivstation. Alle Patienten hatten ein dialysepflichtiges Nierenversagen.

Krankheitsschwere, Verlaufparameter und Outcome	
SAPS max	56,2 ($\pm 13,6$; 27,0-83,0)
TISS max	24,2 ($\pm 8,9$; 8,0-43,0)
Sepsis (n/%)	29/ 42%
Beatmete Patienten (n/%)	57/ 83
Gesamtbeatmungsdauer (h; n=57)	425,5 ($\pm 507,8$; 5,0-2203,0)
Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage)	62,9 ($\pm 64,9$; 3,0-315,0)
Aufenthaltsdauer IOI (Tage)	30,4 ($\pm 31,8$; 1,0-140,0)
Tod	40/ 58%

Tabelle 5: Krankheitsschwere auf der Basis von Scores, Sepsis, Beatmungszeiten und Aufenthaltsdauer

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung (\pm) und Minimum-Maximum dargestellt oder als Anzahl und Anteil der Population in % dargestellt.

4.3 Dialyse, Kennzahlen und Antikoagulation

Die Gründe für den Beginn der Dialyse sind in Abbildung 6 dargestellt. Die häufigste Indikation war eine konservativ nicht beherrschbare Hypervolämie. Bei drei der 69 Studienteilnehmer bestand bereits vor Aufnahme ins Krankenhaus eine terminale Niereninsuffizienz.

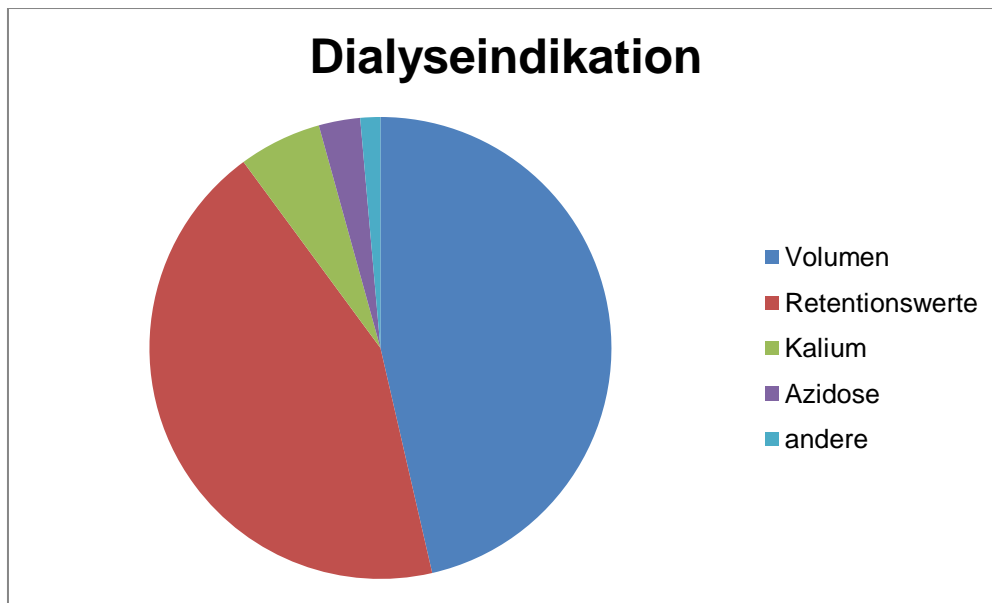


Abbildung 6: Dialyseindikation

Die Dauer der CVVHD hatte eine interindividuell sehr große Spannbreite und reichte von einem Tag bis zu 105 Tage. Sie betrug im Mittel 19,4 Tage.

Bei allen Patienten erfolgte initial eine Antikoagulation mit Citrat, bei vier Patienten wurde für wenige Tage auf Heparin gewechselt. Der Grund für den Wechsel war in drei Fällen der Einsatz des MARS-Leberersatzverfahrens, für das eine Antikoagulation mit Heparin zwingend erforderlich ist. Bei einem Patienten wurde wegen einer zeitweiligen unklaren Hypercalcämie kurzzeitig eine Antikoagulation mit Heparin durchgeführt.

Dialyseindikation und Kennzahlen	
HD-Tage gesamt	1339
Durchschnittliche HD-Tage (Tage)	19,4 (\pm 22,9; 1-105)
Verbrauchte Sets insgesamt	487
Verbrauchte Sets/ Tag	0,4 (\pm 0,1; 0,3-1,0)
Laufzeit je Set (h)	62,24 (\pm 11,2; 24,0-80,0)

Tabelle 6: Dialyse

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung (\pm) und Minimum-Maximum dargestellt oder als Anzahl und Anteil der Population in % dargestellt.

Die Filterstandzeit betrug 2,59 Tage (62,24 Stunden). Insgesamt wurden 487 Dialysesets verbraucht, was 0,4 Sets pro Tag entspricht.

4.3.1 Standardeinstellungen der Citratantikoagulation

Der Standard der Nierenersatztherapie bei Akutdialysen auf allen Intensivstationen des UKS ist die CVVHD mit Citrat-basierter, regionaler Antikoagulation. Von insgesamt 1339 Dialysetagen erfolgte dieses Standardverfahren an insgesamt 1327 CVVHD-Tagen (99,1%). Dabei konnte die üblicherweise gewählte Standardeinstellung mit einem Blutfluss von 100 ml/min und einem Dialysatfluss von 2000 ml/h bei 28 Patienten für die komplette Dialysedauer bzw. insgesamt bei 48,5% aller Behandlungstage unverändert beibehalten werden.

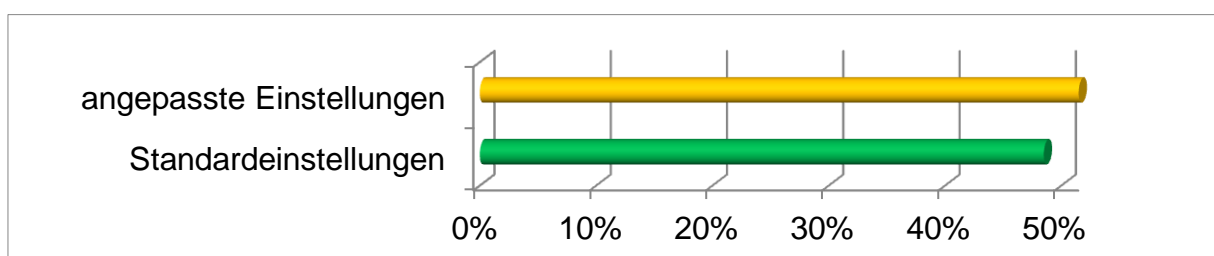


Abbildung 7: Anteil der Dialysen mit Standardeinstellungen und angepassten Einstellungen

Im Durchschnitt wurden ein Blutfluss von 96 ml/min und ein Dialysatfluss von 2188 ml/h verwendet, wobei sich hier auch deutliche interindividuelle Unterschiede ergaben. Die minimalen Flüsse für Blut und Dialysat betrugen 80 ml/min bzw. 1200 ml/h, die höchsten 150 ml/min bzw. 4500 ml/h.

Veränderungen der Flüsse wurden u.a. auch vom Körpergewicht beeinflusst, da eine Dialysedosis von wenigstens 25 ml/kg KG/h angestrebt wurde. Entsprechend lag der

zu Beginn eingestellte Blutfluss bei wenigstens ein ml/kg KG/min und der Dialysatfluss bei wenigstens 25 ml/kg KG/h. Effektiv lag dieser im Durchschnitt bei 28,9 ml/kg KG/h, der niedrigste Wert lag bei 12,1, der höchste bei 70,3. Diese starken Abweichungen sind durch Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes (Auftreten einer Azidose o.ä.) oder einer entstandenen Citratakкумуляtion und dabei entsprechender Anpassung von Blut- und Dialysatfluss zu erklären.

4.4 Citratantikoagulation, Komplikationen und Konsequenzen

Einen Überblick über die Antikoagulation gibt nachfolgende Tabelle, in der zunächst die Gesamtzahlen und die Standardeinstellungen gezeigt sind, anschließend die tatsächlichen Einstellungen mit den entsprechenden Abweichungen und schließlich die aufgetretenen Komplikationen und die hieraus resultierenden Änderungen der Einstellung der Antikoagulation. Zum Schluss werden die Fälle gezeigt, in denen eine Umstellung der Antikoagulation erfolgte mit den zugrunde liegenden Erklärungen.

Antikoagulation, Komplikationen und Konsequenzen	
Antikoagulation	
Citrat (Anteil an HD-Tagen in %)	1327 Tage; 99,1%
Heparin (Anteil an HD-Tagen in %)	12 Tage; 0,9%
Standardeinstellungen Citratantikoagulation bei CVVHD	
Blutfluss (ml/min)	100
Dialysatfluss (ml/h)	2000
Anteil aller HD-Tage mit Standardeinstellung Dialysat- und Blutfluss	48,5%
Patienten nur mit Standardeinstellung (n/%)	28/ 40,6%
Effektive Einstellungen (durchschnittlich)	
Dialysatfluss (ml/h)	2188 (\pm 452; 1200-3600)
Blutfluss (ml/min)	96 (\pm 9; 80-138)
Verhältnis Dialysat-Blutfluss	22,9 (\pm 5,2; 10,6-38,5)
Dialysedosis (ml Dialysat/h/kg KG)	28,9 (\pm 8,5; 12,1-70,3)
Effektive Antikoagulation	
Citratdosis (mmol/l Blut)	4,0 (\pm 0,3; 3,4-4,7)
Ca-Substitution (mmol/l Dialysat)	1,6 (\pm 0,3; 0,6-2,2)
iCa im extrakorporalen System (mmol/l)	0,30 (\pm 0,03; 0,12-0,38)
iCa Patient (mmol/l)	1,14 (\pm 0,08; 0,95-1,40)

Ca-Haushalt unter CVVHD	
Gesamt-Ca (mmol/l)	2,52 (\pm 0,17; 2,00-3,02)
iCa (mmol/l)	1,14 (\pm 0,08; 0,95-1,40)
ges.Ca/iCa	2,23 (\pm 0,22; 1,55-3,02)
ges.Ca/iCa >2,4 (n/%)	16/ 23,2%
Störungen im Säure-Basen-Haushalt und CVVHD	
Metabolische Alkalose (n/%)	17/ 24,6%
Respiratorische Alkalose (n/%)	0/ 0%
Metabolische Azidose (n/%)	10/ 14,5%
Respiratorische Azidose (n/%)	10/ 14,5%
pH ausgeglichen	32/ 46,4%
Wechsel von Citrat auf Heparin (n=4)	
Ges. Ca (mmol/l) >2,7 (n)	1
Leberersatzverfahren MARS (n)	3

Tabelle 7: Citrat-Antikoagulation, Komplikationen und Konsequenzen

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung (\pm) und Minimum-Maximum dargestellt oder als Anzahl und Anteil der Population in % dargestellt.

4.4.1 Citratgabe und Calciumsubstitution

Die durchschnittliche Citratgabe lag auf dem Niveau der Standardeinstellung von 4,0 mmol pro Liter Blut (von 3,4 bis 4,7). Damit wurde im extrakorporalen Blutkreislauf eine effektive Antikoagulation mit einem durchschnittlich ionisiertem Calcium von 0,3 mmol/l erreicht (0,12 – 0,38). Die Effektivität dieser Antikoagulation schlägt sich in den langen Filterstandzeiten von durchschnittlich mehr als 62 Stunden nieder.

Die effektiv notwendige Calciumsubstitution zum Ausgleich des Calciumverlustes im Zuge der Citratantikoagulation und Dialyse lag bei 1,6 mmol/l Dialysat. Deutliche Abweichungen des notwendigen Calciumersatzes auf Werte > 1,7 mmol/l deuteten häufig auf eine Citratakkumulation hin. Ein stark verminderter Bedarf von < 1 mmol/l wies auf eine anderweitige Calciumquelle hin, z.B. eine substanzielle Ca-Freisetzung als Folge des Knochenabbaus bei Immobilisation.

Diese Hypothese der zunehmenden Calciumabgabe aus dem Knochen auf Grund einer Immobilisationsatrophie müsste eigentlich mit der Liegedauer korrelieren. Dies wurde in der nachfolgend dargestellten Korrelation zwischen der tatsächlichen Calciumsubstitution und der Dialysedauer sowie der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation untersucht (vgl. Tabelle 8).

Korrelationen		Ca-Gabe	Aufenthalt KH	Aufenthalt ICU	Tage mit HD
Ca-Gabe	Korrelation nach Pearson	1	-,140	-,366**	-,497**
	Signifikanz (2-seitig)		,250	,002	,000
	N	69	69	69	69
Aufenthalt KH	Korrelation nach Pearson	-,140	1	,372**	,235
	Signifikanz (2-seitig)	,250		,002	,051
	N	69	69	69	69
Aufenthalt ICU	Korrelation nach Pearson	-,366**	,372**	1	,723**
	Signifikanz (2-seitig)	,002	,002		,000
	N	69	69	69	69
Tage mit HD	Korrelation nach Pearson	-,497**	,235	,723**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,051	,000	
	N	69	69	69	69

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 8: Korrelation Liegezeit - Ca-Substitution

Signifikante Ergebnisse sind entsprechend hervorgehoben.

Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Abnahme des Bedarfs an Calcium-Substitution und der Dauer der Dialyse sowie der Liegezeiten auf der Intensivstation.

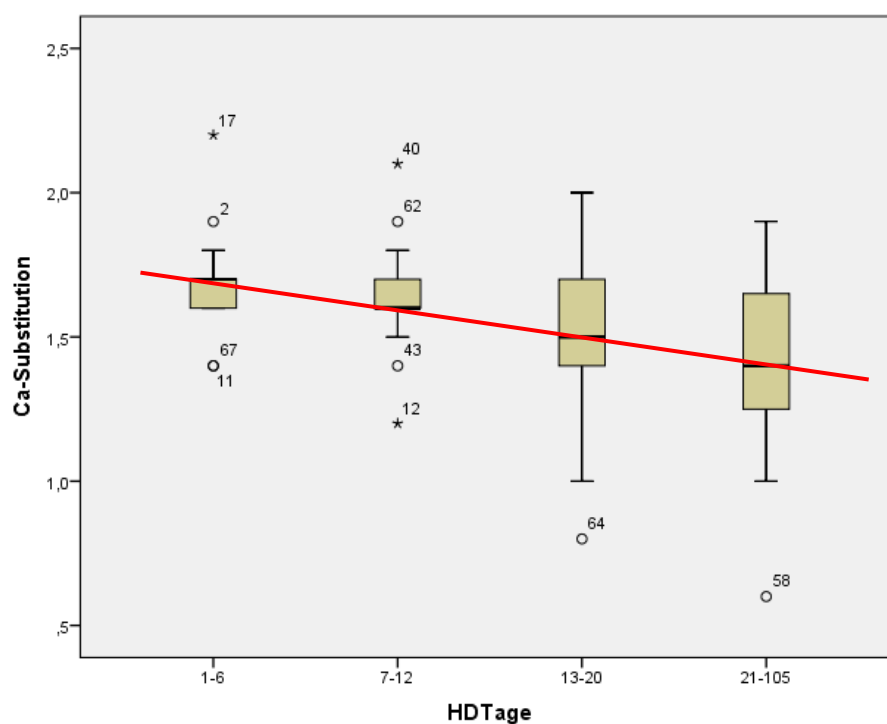


Abbildung 8: Boxplot zur Darstellung der Calcium-Substitution in Bezug auf die Hämodialyse-Tage

In der Boxplot-Darstellung erkannte man einen Trend des abnehmenden Bedarfs an Calcium-Substitution mit zunehmender Dialysedauer. Bei den Patienten mit der Nummer 58 und 17 ist dies besonders eindrücklich zu sehen mit einer durchschnittlichen Calcium-Gabe von 0,6 und 2,2 mmol/l Dialysat bei einer Dialysedauer von 91 bzw. 4 Tagen.

Für viele andere Parameter, wie Alter, Geschlecht, BMI oder Krankheitsschwere, ergab sich mittels Korrelation hingegen kein Zusammenhang mit der Höhe der Calciumsubstitution. Lediglich der maximale SAPS-Score war statistisch signifikant mit dem sinkenden Bedarf an Calciumsubstitutat korreliert (Korrelationskoeffizient nach Pearson -0,306). Um den tatsächlichen Einfluss des SAPS-Scores auf die Calciumsubstitution abschätzen zu können, wurde eine lineare Regression durchgeführt. Hierbei ergab sich ein Regressionskoeffizient von -0,007. Die Krankheitsschwere hat demnach keinen tragenden Einfluss auf die Calciumsubstitution.

4.4.2 Komplikationen – Citratakkumulation und metabolische Alkalose

Als typische Komplikationen einer Citratantikoagulation kam es bei 16 der 69 Patienten (23,2%) zu einer Citratakkumulation und bei 17 (24,6%) zu einer metabolischen Alkalose.

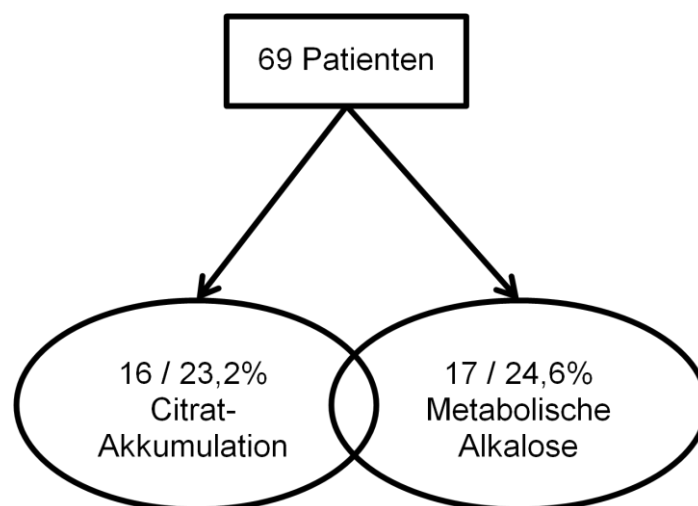


Abbildung 9: Komplikationen unter Citratantikoagulation

Bei einer Citratakkumulation zeigt sich meist eine Zunahme des Albumin-korrigierten Calciums auf Werte über den physiologischen Bereich hinaus (2,2-2,6 mmol/l), wobei dass ionisierte Calcium in der Regel im Zielbereich liegt (0,9-1,2 mmol/l). Im Durchschnitt lagen das ionisierte Calcium bei $1,14 \pm 0,08$ (0,95-1,40 mmol/l), das Gesamt-Calcium bei $2,52 \pm 0,17$ (2,0-3,02 mmol/l) und der höchste maximal gemessene Wert bei 3,73 mmol/l.

Der Anstieg des Gesamtcalciums bei konstantem ionisierten Calcium führt zu einem Anstieg der Ratio ges.Ca/iCa, dem Zeichen für eine Citratakkumulation. Relevant ist hierfür aber der tatsächliche Anstieg des Gesamtcalciums unter der Antikoagulation mit Citrat. Daher wurden die Differenzen zwischen dem Gesamtcalcium bei Beginn der HD, dem maximalen und minimalen sowie dem durchschnittlichen Gesamtcalcium während der Dialyse für jeden Patienten berechnet. Entsprechend wurden auch die Änderungen des ionisierten Calciums bestimmt. Diese Ergebnisse sind nachfolgend tabellarisch aufgetragen.

Da bei 4 Patienten am ersten Tag das Albumin nicht bestimmt worden war, wurde das Calcium des ersten Dialysetags und die entsprechenden Abweichungen auf der Basis von 65 Patienten ermittelt.

Gesamtcalcium/ ionisiertes Calcium		Differenz zu Tag 1 HD
Ges. Ca Tag 1 HD (mmol/l) (n=65)	$2,51 \pm 0,25$	
Ges. Ca Mittelwert (mmol/l) (n=65)	$2,54 \pm 0,17$	0,03
Ges. Ca Max (mmol/l) (n=65)	$2,88 \pm 0,30$	0,37
Ges. Ca Min (mmol/l) (n=65)	$2,29 \pm 0,17$	0,22
Höchstes ges. Ca (mmol/l) (n=65)	3,73	
Niedrigstes ges. Ca (mmol/l) (n=65)	1,80	
iCa Tag 1 HD (mmol/l) (n=69)	$1,09 \pm 0,14$	
iCa Mittelwert (mmol/l) (n=69)	$1,13 \pm 0,09$	0,04
iCa Max (mmol/l) (n=69)	$1,25 \pm 0,13$	0,16
iCa Min (mmol/l) (n=69)	$0,99 \pm 0,12$	0,11
Höchstes iCa (mmol/l) (n=69)	1,56	
Niedrigstes iCa (mmol/l) (n=69)	0,70	

Tabelle 9: Ges. Ca/ iCa und Differenz zu Tag 1 HD

Die Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung (\pm) dargestellt.

Der Durchschnitt des Gesamtcalciums war unter der Dialyse praktisch unverändert geblieben verglichen mit dem Ausgangswert (2,51 versus 2,54 mmol/l). Betrachtet man den minimalen und den maximalen durchschnittlichen Calciumwert, veränderte sich dieser um 0,22 bzw. 0,37 mmol/l gegenüber dem initialen Calciumwert.

Die Änderungen des ionisierten Calciums im Vergleich zum Ausgangswert am ersten Dialysetag waren ähnlich, bzw. betrugen die Hälfte der Abweichungen des Gesamt-Calciums (0,11 und 0,16 mmol/l).

An den 1339 Dialysetagen lagen der höchste bzw. niedrigste gemessene Wert bei 3,73 und 1,80 mmol/l für das Gesamtcalcium und 1,56 und 0,70 mmol/l für das ionisierte Calcium.

Zu keinem Zeitpunkt traten Komplikationen auf, die mit Veränderungen des Calciumspiegels erklärt werden könnten. Es musste daher in keinem Fall wegen der Höhe der Calciumwerte unter Citratantikoagulation diese beendet werden.

Die zweite typische Komplikation einer Citratantikoagulation, die metabolische Alkalose, trat bei 17 der 69 Patienten (24,6%) auf.

	Alle Patienten (n=69)	Differenz zum Ausgangswert
HCO ₃ Beginn HD (mmol/l)	22,8 ±6,0	
HCO ₃ Mittelwert (mmol/l)	25,8 ±4,4	3,0
HCO ₃ Min (mmol/l)	18,6 ±5,7	4,2
HCO ₃ Max (mmol/l)	31,3 ±5,7	8,5

Tabelle 10: Bicarbonatwerte mit Differenz zum Ausgangswert

Die Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung (±) dargestellt.

Unter der CVVHD stieg das Bicarbonat um durchschnittlich 3,0 mmol/l an, wobei minimal 18,6 ±5,7 und maximal 31,3 ±5,7 mmol/l gemessen wurden.

Eine Korrektur des pH-Wertes konnte rasch durch Änderung der Dialysedosis erfolgen. Durch diese Maßnahmen traten keine Komplikationen wegen erhöhter Bicarbonatwerte auf. Zu keinem Zeitpunkt führte eine metabolische Alkalose zum Abbruch der Dialysetherapie.

4.4.3 Reaktionen auf Komplikationen der Citratantikoagulation

In 51,5% der Dialysetage entsprachen der Dialysat- und Blutfluss nicht den Standardeinstellungen. Letztlich lag der durchschnittliche Dialysatfluss bei 2188 ml/h (Standard 2000 ml/h) und der Blutfluss bei 96 ml/min (Standard 100 ml/min). Das Verhältnis zwischen diesen beiden Beträgen lag bei 22,9 (Standard 20).

In nachfolgender Tabelle ist dargestellt wie Dialysat- und Blutfluss und die Citratmenge in vier verschiedenen Situationen durchschnittlich eingestellt waren.

	Alkalose (n=17)	Azidose (n=10)	Citratkumulation (n=16)	Hypercalcämie (n=9)
Dialysatfluss (ml/h)	1935,4 ±267,6	2851,2 ±640,5	2234,1 ±507,9	2484,0 ±401,7
Blutfluss (ml/min)	98,2 ±13,3	97,5 ±7,9	96,1 ±8,2	91,6 ±7,6
Verhältnis Df/Bf	19,9 ±2,8	29,5 ±7,3	23,6 ±6,4	27,4 ±5,7
Dialysedosis	26,7 ±5,2	37,0 ±13,8	28,8 ±8,5	32,3 ±6,1
Citratdosis	3,8 ±0,2	4,1 ±0,1	4,2 ±0,3	4,3 ±0,2
Ca-Gabe	1,52 ±0,36	1,62 ±0,16	1,66 ±0,15	1,56 ±0,12

Tabelle 11: Einstellungen Dialyse und Antikoagulation bei Alkalose, Azidose, Citratakkumulation und Hypercalcämie

Die Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung (±) dargestellt.

Bei Patienten, die eine metabolische Alkalose entwickelten, entsprachen die durchschnittlichen Blut- und Dialysatflüsse fast dem Standard. Die applizierte Menge an Citrat lag bei 3,8 mmol/l Blut.

Bei einer Azidose war auffällig, dass der Dialysatfluss auf 2851,2 ml/h erhöht wurde. Somit konnte mehr Citrat, aber auch saure Valenzen, über den Hämofilter eliminiert werden.

Möglichkeit einer Citratakkumulation entgegenzuwirken ist die Erhöhung des Dialysatflusses, hier auf durchschnittlich 2234,1 ml/h, um auf diese Weise die Elimination des Citrats über den Dialysefilter zu steigern.

Eine Hypercalcämie mit Gesamt-Calcium-Werten größer 2,7 mmol/l trat bei 9 der 69 Patienten auf. Hierbei wurde eine Veränderung der Dialyseeinstellungen hin zu höheren Werten für den Dialysatfluss von 2484,0 ml/h vorgenommen. Dadurch konnte mehr Citrat und das daran gebundenen Calcium über den Hämofilter bzw. mit dem Ultrafiltrat entfernt werden. Zusätzlich wurde die substituierte Calcium-Menge auf 1,56 mmol/l Dialysat gesenkt.

4.5 Potentielle Einflussfaktoren Citrat-assoziiierter Komplikationen

In der Literatur wird häufig beschrieben, dass eine regionale Antikoagulation mit Citrat bei Leberfunktionsstörung zu Komplikationen, insbesondere der Citratakkumulation und dadurch auch zu Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt

führe (6). In unserer Population kam es nur in 16 von 69 Patienten zu einer Anhäufung von Citrat.

Nachfolgend soll daher untersucht werden, ob eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer Citratakkumulation und der Leberfunktion (gemessen als Entgiftungs- und Syntheseleistung) besteht. Darüber hinaus soll auch der Einfluss demografischer Faktoren, von Komorbiditäten, sowie von Dialyseparametern auf die Entwicklung einer Citratanhäufung überprüft werden.

Die zweite wichtige Komplikation der Citratantikoagulation, eine metabolische Alkalose, kann eigentlich nur entstehen, wenn Citrat zu Bicarbonat abgebaut wird und gleichzeitig keine adäquate Entfernung des Bicarbonats erfolgt. Citrat wird vorwiegend in Organen mit hoher Mitochondriendichte, wie Muskulatur und Leberparenchym, abgebaut (5). Daher ist anzunehmen dass zur Entstehung einer Alkalose eine gute Leberfunktion Voraussetzung ist (19). Eine metabolische Alkalose trat in 17 der 69 Patienten auf. Analog zur Citratakkumulation soll daher untersucht werden, ob die Leberfunktion oder andere Parameter einen Einfluss auf die Entstehung einer metabolischen Alkalose haben könnten.

4.5.1 Citratakkumulation

In einem ersten Schritt wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: diejenigen, bei denen eine Citratakkumulation ($\text{ges.Ca/iCa} > 2,4$) auftrat und in diejenigen, bei denen keine Citratakkumulation auftrat. Sämtliche untersuchte Faktoren sind in Tabelle 12 dargestellt.

ges.Ca/iCa	> 2,4	≤ 2,4	Sig.	gesamt
<u>Demografische Faktoren</u>				
Patienten (n/ %)	16 (23,2%)	53 (76,8%)		69
Alter (Jahre)	57,4 (±14,0)	59,6 (±11,9)	0,574	59,1(±12,4)
Geschlecht, Anteil männlich	9/ 56,3%	38/ 71,7%	0,245	47 / 68,1%
BMI (kg/m ²)	27,7 (± 3,6)	26,1 (± 4,9)	0,173	26,5 (±4,6)
<u>Vorerkrankungen</u>				
Kardial (n/%)	5/ 31,3%	28/ 52,8%	0,130	33/ 47,8%
Pulmonale Hypertonie (n/%)	1/ 6,3%	4/ 7,5%	0,861	5/ 7,2%
RV-Insuffizienz (n/%)	0/ 0%	1/ 1,9%	0,580	1/ 1,4%

LV-Insuffizienz (n/%)	1/ 6,3%	4/ 7,5%	0,861	5/ 7,2%
KHK (n/%)	4/ 25%	6/ 11,3%	0,173	10/ 14,5%
Vitium (n/%)	2/ 12,5%	6/ 11,3%	0,897	8/ 11,6%
Pulmonal (n/%)	2/ 12,5%	10/ 18,9%	0,556	12/ 17,2%
<u>Hepatopathie (Doppelnennung möglich)</u>				
Zirrhose (n/%)	10/ 62,5%	32/ 60,4%	0,879	42/ 60,9%
Hepatitis B/C (n/%)	1/ 6,3%	9/ 17,0%	0,285	10/ 14,5%
Alkohol (n/%)	3/ 18,8%	17/ 32,1%	0,303	20/ 29%
HCC (n/%)	1/ 6,3%	8/ 15,1%	0,357	9/ 13%
Andere (n/%)	6/ 37,5%	16/ 30,2%	0,582	22/ 31,9%
MELD-Score KH-Aufnahme (n=66)	21,6 (±8,9)	18,1 (±10,8)	0,193	19,7 (±9,6)
MELD-Score Beginn HD	33,1 (±4,2)	28,8 (±5,0)	0,001	29,8 (±5,1)
<u>Krankheitsschwere</u>				
SAPS max	56,2 (±14,4)	56,2 (±13,5)	0,994	56,2 (±13,6)
TISS max	26,2 (±11,2)	23,7 (±8,2)	0,462	24,2 (± 8,9)
Katecholaminbedarf (% der Tage)	65,8 (±39,7)	55,2 (±32,8)	0,341	57/ 82,6%
Sepsis (n/%), n=29	6/ 37,5%	23/ 43,4%	0,675	29/ 42%
Beatmete Patienten (n/%), n=57	10/ 62,5%	47/ 88,7%	0,015	57/ 82,6%
Aufenthaltsdauer KH (Tage)	40,6 (±51,1)	69,6 (±67,6)	0,076	62,9 (±64,9)
Aufenthaltsdauer IOI (Tage)	14,9 (±11,6)	35,1 (±34,5)	0,001	30,4 (±31,8)
<u>Nierenfunktion bei Aufnahme KH</u>				
Kreatinin (mg/dl) (n=69)	1,8 (±1,3)	2,0 (±1,6)	0,749	2,0 (±1,5)
Cystatin C (mg/dl) (n=14)	2,8 (±1,8)	2,4 (±1,1)	0,673	2,55 (±1,36)
<u>Leberfunktion bei Aufnahme KH</u>				
Bilirubin (mg/dl)	6,8 (±7,7)	6,7 (±11,0)	0,994	7,1 (±10,4)
Albumin (g/l)	23,9 (±10,8)	20,9 (±16,2)	0,398	30,5 (±6,8)
CHE (x1000 IE/l)	1,8 (±1,7)	1,7 (±2,1)	0,809	3,1 (±1,6)
Quick (%)	51,9 (±21,8)	59,8 (±27,7)	0,242	59,7 (±24,9)
ICG-PDR (n=5)	10,0	12,5 (±0,7)	0,212	9,8 (±2,8)
<u>Leberfunktion bei Aufnahme IOI</u>				
Bilirubin (mg/dl)	8,3 (±11,1)	8,7 (±11,9)	0,907	9,3 (±11,8)
Albumin (g/l) (n=59)	28,4 (±8,8)	26,8 (±6,9)	0,562	27,2 (±7,3)
CHE (x1000 IE/l) (n=59)	2,2 (±1,7)	2,5 (±2,0)	0,667	3,0 (±1,7)
Quick (%)	41,2 (±23,6)	57,1 (±19,3)	0,022	54,2 (±20,4)
ICG-PDR (n=10)	16,5 (±9,2)	15,6 (±4,8)	0,916	11,9 (±6,8)
<u>Leberfunktion während HD</u>				
Bilirubin (mg/dl)	10,5 (±6,8)	7,1 (± 6,7)	0,101	7,9 (±6,8)
Albumin (g/l)	24,4 (±5,3)	25,2 (±3,7)	0,582	25,0 (±4,1)
CHE (x1000 IE/l)	2,4 (±1,3)	2,7 (±1,2)	0,558	2,6 (±1,2)
Quick (%)	48,3 (± 18,2)	64,5 (± 17,4)	0,004	60,7 (±18,8)
ICG-PDR (n=58)	7,4 (±5,5)	10,7 (±6,4)	0,077	9,9 (±6,3)
<u>Dialyse und Antikoagulation</u>				

Durchschnittliche HD-Tage	11,6 ($\pm 8,6$)	22,1 ($\pm 26,3$)	0,014	19,4 ($\pm 22,9$)
Dialysatfluss (ml/h)	2234,1 ($\pm 501,9$)	2173,7 ($\pm 437,8$)	0,671	2188 (± 452)
Blutfluss (ml/min)	96,1 ($\pm 8,2$)	96,5 ($\pm 9,3$)	0,873	96 (± 9)
Verhältnis Dialysat-Blutfluss	23,6 ($\pm 6,4$)	22,7 ($\pm 4,8$)	0,597	22,9 ($\pm 5,2$)
Dialysedosis (ml Dialysat/h/kg KG)	28,8 ($\pm 8,5$)	28,9 ($\pm 8,6$)	0,967	28,9 ($\pm 8,5$)
Citratdosis (mmol/l Blut)	4,2 ($\pm 2,6$)	4,0 ($\pm 2,6$)	0,025	4,0 ($\pm 0,3$)
Ca-Substitution (mmol/l Dialysat)	1,66 ($\pm 0,15$)	1,55 ($\pm 0,30$)	0,038	1,6 ($\pm 0,3$)
Gesamt Ca	2,67 ($\pm 0,17$)	2,47 ($\pm 0,15$)	0,000	2,52 ($\pm 0,17$)
iCa im extrakorporalen System	0,32 ($\pm 0,02$)	0,29 ($\pm 0,05$)	0,001	0,30 ($\pm 0,03$)
iCa Patient	1,07 ($\pm 0,06$)	1,14 ($\pm 0,09$)	0,000	1,13 $\pm 0,09$
<u>Komplikationen</u>				
Metabolische Alkalose	2/ 12,5%	15/ 28,3%	0,199	17/ 24,6%
Gestorben	11/ 68,8%	29/ 54,7%	0,115	40/ 58%

Tabelle 12: Vergleich Parameter bei Ca-Quotient $>2,4$ bzw. $<2,4$

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung (\pm) oder als Anzahl und Anteil der Population in % dargestellt. Signifikante Ergebnisse sind entsprechend hervorgehoben.

In der Gruppe mit Auftreten einer Citratakkumulation, war der Anteil beatmeter Patienten geringer, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie die Dialysedauer waren kürzer. Bezüglich der Leberfunktion ergaben sich nur zwei Unterschiede: der MELD-Score bei Beginn der Dialyse war höher und der Quick bei Aufnahme auf die Intensivstation, bzw. zu Beginn der Dialyse waren niedriger.

Nachfolgend sollen die oben aufgeführten signifikant unterschiedlichen Parameter näher untersucht werden, sowie diejenigen, die gemäß der gängigen Literatur als Risikofaktoren einer Citratakkumulation gelten.

4.5.1.1 Citratakkumulation und Leberfunktion

In der zunächst durchgeführten Korrelations-Analyse ergab sich kein Hinweis auf eine Assoziation zwischen der hepatischen Grunderkrankung und dem Auftreten einer Citratakkumulation.

Der MELD-Score war sowohl zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus, als auch bei Beginn der Dialyse in der Gruppe mit einer Citratanhäufung etwas höher. Eine Korrelation bestand aber nur für den Wert bei Dialysebeginn. Dieser Zusammenhang war jedoch relativ schwach (Korrelation nach Pearson 0,303).

Die Leberfunktion bei Krankenhausaufnahme, gemessen durch Bilirubin, Albumin, CHE, Quick und ICG-Clearance korrelierte nicht mit dem Auftreten einer

Citratakkumulation. Bei Verlegung auf die Intensivstation und im Verlauf der kontinuierlichen Dialyse waren diese Parameter mit Ausnahme des Quick-Werts nicht statistisch verschieden, vergleicht man die Gruppe mit Citratakkumulation und ohne.

Für den Quick-Wert während des Intensivaufenthaltes und im Verlauf der Dialyse bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Überschreiten des Calcium-Quotienten (Korrelationskoeffizienten nach Pearson von -0,333 und -0,387; $p = 0,005$ bzw. $0,001$). Dies ist nachfolgend graphisch für den Quick-Wert während der Hämodialyse dargestellt.

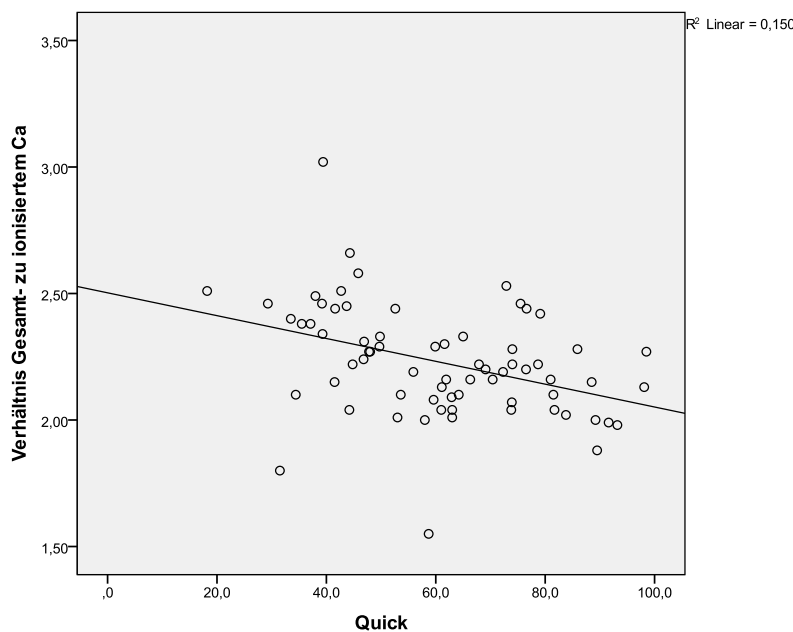


Abbildung 10: Streudiagramm Quick - Ca-Quotient

Negative Korrelation zwischen Quick-Wert und dem Quotienten aus Gesamt-Calcium zu ionisiertem Calcium.

In einer Regressionsanalyse sollte nun getestet werden, ob anhand der evaluierten Leberparameter eine Vorhersage über die Höhe des Calcium-Quotienten gemacht werden kann.

Die Güte der Regressionsgleichung ist insgesamt als gering einzuschätzen ($R^2=0,273$, korrigiertes $R^2=0,199$). Der Einfluss der Leberfunktion war niedrig, sichtbar anhand der kleinen Regressionskoeffizienten der einzelnen hierfür stellvertretend gemessenen Variablen. Es bestand nur eine Signifikanz für die Werte Albumin und Quick. In Zahlen ausgedrückt bedeutet das, dass eine Verringerung des Quick-Werts um 1% das Verhältnis ges. Ca/iCa nur um 0,004 erhöht. Selbst eine

Reduktion des Quick-Wertes um 50% würde somit das Verhältnis von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium nur um 0,2 erhöhen.

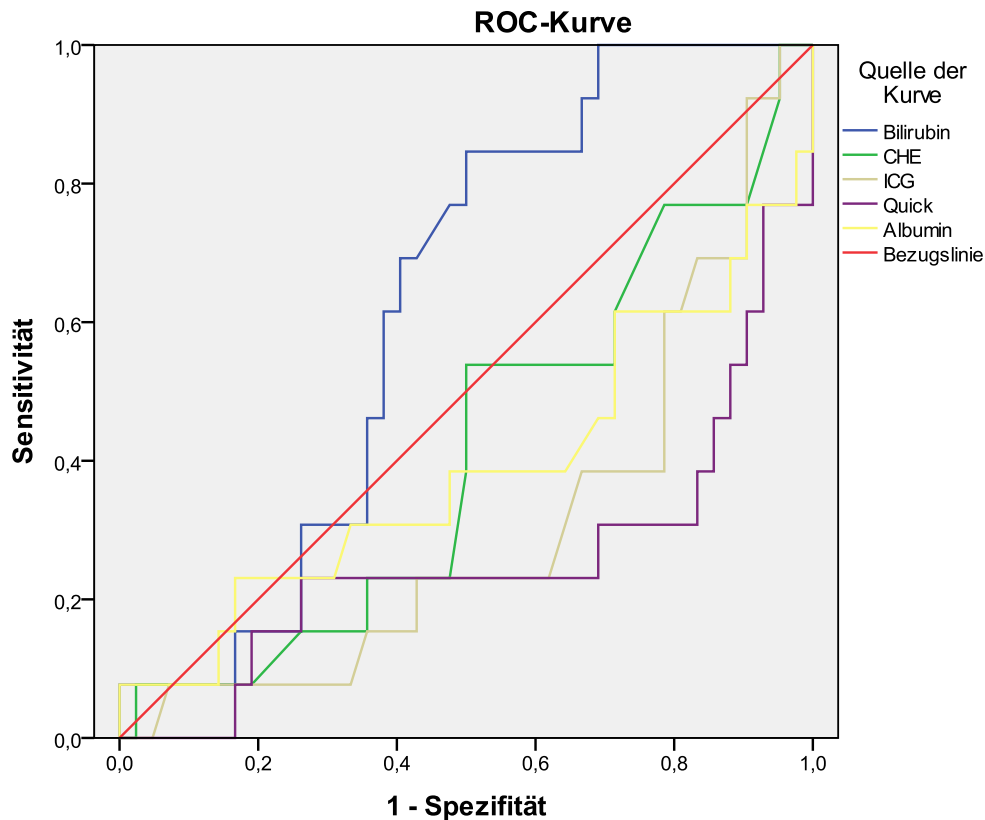
Koeffizienten ^a					
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	
1	(Konstante)	2,843	,175		,000
	Bilirubin	,003	,004	,094	,675
	CHE	,012	,021	,076	,557
	ICG	-,003	,005	-,107	,485
	Quick	-,004	,001	-,421	,004
	Albumin	-,014	,006	-,290	,030

a. Abhängige Variable: Verhältnis Gesamt- zu ionisiertem Ca

Tabelle 13: Regressionsanalyse Ca-Quotient und Parameter der Leberfunktion

Signifikante Ergebnisse sind entsprechend hervorgehoben.

Um die prognostische Wertigkeit dieser Leberparameter für das Auftreten einer Citratakumulation zu untersuchen, wurde eine Receiver Operating Characteristics (ROC)- Kurvenanalyse durchgeführt. (s. Abbildung 11)



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 11: ROC-Kurve Ca-Quotient

AUC: Bilirubin=0,625; CHE=0,415; ICG=0,310; Quick=0,258; Albumin=0,387

Alle untersuchten Parameter wiesen einen Kurvenverlauf ähnlich der Bezugslinie mit dem Wert 0,5 auf. Entsprechend reichen die AUC von 0,258 (Quick) bis 0,625 (Bilirubin). Daraus lässt sich schließen, dass die hepatische Funktion, gemessen mittels der dargestellten Parameter, keine prognostische Aussagekraft für das Auftreten einer Citratakumulation hat.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten, bei denen eine Anhäufung von Citrat auftrat, im Vergleich zu denen ohne diese Komplikation, zwar einzelne Parameter der Leberfunktion wie Albumin und Quick zu bestimmten Zeitpunkten verschieden waren und dies auch mit dem Auftreten einer Citratakumulation korrelierte. Allerdings konnte weder ein relevanter Einfluss dieser Parameter auf die Entwicklung einer Citratakumulation festgestellt werden, noch ergab sich eine prognostische Wertigkeit dieser Funktionswerte für das Auftreten dieser Komplikation.

4.5.1.2 Weitere Einflussvariablen auf eine Citratakumulation

Wie in Tabelle 12 dargestellt, unterscheiden sich die Patienten, bei denen eine Citratakumulation auftrat in einigen Aspekten von denen, bei denen diese Komplikation nicht auftrat. Im Folgenden werden diese Variablen untersucht.

Patienten mit einer Anhäufung von Citrat lagen signifikant weniger Tage auf Intensivstation, die Dialysedauer war kürzer und sie waren weniger häufig beatmet. Es korrelierte jedoch nur die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation mit dem Auftreten dieser Komplikation ($p=0,002$).

Unterschiede zeigten sich außerdem bei der Citratdosis, sowie der Calciumsubstitution. Aber lediglich die Citratdosis korrelierte mit dem Auftreten einer Citratakumulation.

Um den Einfluss der Citratdosis und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation auf die Citratanhäufung abschätzen zu können, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Für die Citratdosis ergab sich hierbei ein Regressionskoeffizient B von 0,239, für die Aufenthaltsdauer auf IOI lag der Regressionkoeffizient B bei -0,004 ($p=0,006$ bzw. 0,010). Damit scheint im klinischen Alltag allenthalben die Citratdosis einen Einfluss auf die Entwicklung einer Citratakumulation zu haben, der aber ziemlich gering ist.

Die Bestimmung der prognostischen Wertigkeit der Citratdosis und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation für das Auftreten einer Citratakumulation ergab in der ROC-Analyse Werte für eine AUC von 0,662 bzw. 0,287.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich Patienten mit und ohne Citratakumulation nur in wenigen Aspekten unterscheiden. Diese Unterschiede ergaben aber weder einen relevanten Einfluss auf die Entwicklung einer Akkumulation von Citrat, noch besteht eine prognostische Wertigkeit zur Vorhersage dieser Komplikation.

In der Summe war keiner der untersuchten Parameter relevant hinweisend auf die Entwicklung einer Citratakumulation.

4.5.1.3 Ausgangs- und Verlaufswerte des Calciums und Citratakkumulation

Bei der Beurteilung des Auftretens einer Citratakkumulation spielt das Verhältnis von Gesamt- zu ionisiertem Calcium eine tragende Rolle. Allerdings sollte mittels dieses Quotienten nur eine Anhäufung von Citrat erfasst werden und nicht eine bereits im Vorfeld bestehende Dysbalance des Calciumhaushaltes. Die Relevanz der Ausgangswerte und des tatsächlichen Anstieges während der Hämodialyse von Gesamt- und ionisiertem Calcium wurde unter 4.4.2 kurz angesprochen. Analog zu den Untersuchungen oben, wurden Patienten in zwei Gruppen unterteilt: diejenigen mit und diejenigen ohne das Auftreten einer Citratakkumulation (Quotient $>$ bzw. $\leq 2,4$).

ges.Ca/iCa	$> 2,4$	$\leq 2,4$	Sig.	gesamt
Ges. Ca Tag 1 HD (mmol/l)	2,54 ($\pm 0,27$)	2,49 ($\pm 0,25$)	0,576	2,51 $\pm 0,25$
Ges. Ca Mittelwert (mmol/l)	2,70 ($\pm 0,17$)	2,49 ($\pm 0,13$)	0,000	2,54 $\pm 0,17$
Ges. Ca Max (mmol/l)	3,05 ($\pm 0,31$)	2,82 ($\pm 0,28$)	0,016	2,88 $\pm 0,30$
iCa Tag 1 HD (mmol/l) (n=69)	1,04 ($\pm 0,12$)	1,11 ($\pm 0,14$)	0,071	1,09 $\pm 0,14$
iCa Mittelwert (mmol/l) (n=69)	1,07 ($\pm 0,06$)	1,14 ($\pm 0,09$)	0,000	1,13 $\pm 0,09$
iCa Max (mmol/l) (n=69)	1,21 ($\pm 0,10$)	1,26 ($\pm 0,13$)	0,130	1,25 $\pm 0,13$

Tabelle 14: Vergleich Ca Tag 1 und Anstieg während HD

Die Daten sind als Mittelwert (\pm) Standardabweichung dargestellt. Signifikante Ergebnisse sind entsprechend hervorgehoben.

Patienten, bei denen eine Akkumulation von Citrat auftrat, wiesen bereits bei Beginn der Hämodialyse höhere Werte für das Gesamtcalcium und gleichzeitig ein niedrigeres ionisiertes Calcium auf. Entsprechend hoch lag der Quotient mit 2,44 bereits bei Beginn der Dialyse.

Im Verlauf der Dialyse stieg das Gesamtcalcium in der Gruppe mit Citratakkumulation von 2,54 mmol/l um 0,16 auf im Durchschnitt 2,70 mmol/l an und lag damit signifikant höher als bei Patienten ohne Citratanhäufung ($p=0,000$).

Das ionisierte Calcium war bei Patienten, die eine Citratakkumulation entwickelten mit Beginn der Dialyse niedriger als bei der Vergleichsgruppe. Der Anstieg des iCa im Verlauf der CVVHD war in beiden Gruppen gleich und betrug im Mittel 0,03 mmol/l. In beiden Gruppen zeigte sich ein fast gleicher Anstieg bis zum Maximalwert um 0,17 bzw. 0,15 mmol/l.

Beleuchtet man nun die Quotienten näher, ergab sich am ersten Tag bereits wie oben dargestellt bei den Patienten, die eine Citratakumulation entwickelten, ein formales Überschreiten des Grenzwertes von 2,4 (hier 2,44). Berechnet man den Quotienten aus den entsprechenden Mittel- und Maximalwerten, ergab sich jeweils ein Wert von 2,52. Analog lagen diese Quotienten in der Gruppe ohne Citratkumulation bei 2,24, 2,18 und 2,24.

Berechnet man die Quotienten aus maximalem Gesamtcalcium und dem Mittelwert des ionisierten Calciums, ergaben sich für die Patienten mit Citratakumulation 2,85 und für die ohne 2,47.

Zusammenfassend lässt sich daher Folgendes festhalten: Ausgehend von den Durchschnittswerten ergab sich nur eine geringe Abweichung zwischen den Calciumwerten von Patienten mit und ohne Auftreten einer Citratakumulation. Auffällig war zudem, dass bereits bei Beginn der Dialyse das Gesamt- und ionisierte Calcium in diesen beiden Gruppen verschieden war, wenngleich dieser Unterschied kein Signifikanzniveau erreichte.

In der Korrelationsanalyse ergab sich ein Zusammenhang zwischen dem ionisierten Calcium zu Beginn der Dialyse und dem Auftreten einer Citratanhäufung (Korrelationskoeffizienten nach Pearson -0,310).

Allerdings besaß ein niedriges ionisiertes Calcium bei Beginn der Dialyse keine prognostische Aussagekraft für das Auftreten einer Citratkumulation (AUC von 0,362 in der ROC-Analyse).

Das Gesamtcalcium des ersten Dialysetages zeigte keinen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Citratkumulation und besaß auch keine prädiktorische Wertigkeit.

Eine indirekte Berechnung der Höhe des Citratspiegels im Körper aus dem Anstieg des Verhältnisses von Gesamt- zu ionisiertem Calcium ergab bei Patienten mit einer Citratakumulation einen Wert von 0,17mmol/l. Dies liegt zwar über dem berechneten Wert bei Patienten ohne Anzeichen einer Citratkumulation (0,03 mmol/l) aber noch innerhalb des Normbereichs (0,08 bis 0,17 mmol/l) gemäß Literatur (51).

Zu keinem Zeitpunkt traten klinische Zeichen einer Citratintoxikation auf.

4.5.2 Metabolische Alkalose

Analog der Auswertung der Citratakkumulation wurden die Patienten in einem ersten Schritt in zwei Gruppen unterteilt: Auftreten einer metabolischen Alkalose im Verlauf der Dialyse oder keine Alkalose. In der nachfolgenden Tabelle 15 sind diese beiden Patientengruppen einander gegenübergestellt.

Metabolische Alkalose	Ja	Nein	Sig.	gesamt
<u>Demografische Faktoren</u>				
Patienten (n/ %)	17/ 24,6%	52/ 75,4%		69
Alter (Jahre)	56,9 (±9,2)	59,8 (±13,2)	0,316	59,1(±12,4)
Geschlecht, Anteil männlich	13/ 76,5%	34/ 65,1%	0,395	47 / 68,1%
BMI (kg/m²)	24,8 (± 3,6)	27,0 (± 4,8)	0,080	26,5 (±4,6)
<u>Vorerkrankungen</u>				
Kardial (n/%)	7/ 41,2%	26/ 50%	0,527	33/ 47,8%
Pulmonale Hypertonie (n/%)	2/ 11,8%	3/ 5,8%	0,408	5/ 7,2%
RV-Insuffizienz (n/%)	0/ 0%	1/ 1,9%	0,565	1/ 1,4%
LV-Insuffizienz (n/%)	2/ 11,8%	3/ 5,8%	0,408	5/ 7,2%
KHK (n/%)	2/ 11,8%	8/ 15,4%	0,713	10/ 14,5%
Vitium (n/%)	7/ 41,2%	26/ 50%	0,527	8/ 11,6%
Pulmonal (n/%)	3/ 17,6%	9/ 17,3%	0,974	12/ 17,2%
<u>Hepatopathie (Doppelnennung möglich)</u>				
Zirrhose (n/%)	11/ 64,7%	31/ 59,6%	0,709	42/ 60,9%
Hepatitis B/C (n/%)	5/ 29,4%	5/ 9,6%	0,044	10/ 14,5%
Alkohol (n/%)	4/ 23,5%	16/ 30,8%	0,568	20/ 29%
HCC (n/%)	2/ 11,7%	7/ 13,5%	0,857	9/ 13%
Andere (n/%)	4/ 23,5%	18/ 32,7%	0,395	22/ 31,9%
MELD-Score bei KH-Aufnahme	20 (±11,4)	18,5 (±10,2)	0,638	19,7 (±9,6)
MELD-Score Beginn HD	27,7 (±5,6)	30,4 (±4,9)	0,083	29,8 (±5,1)
<u>Krankheitsschwere</u>				
SAPS max	50,6 (±13,3)	58,0 (±13,3)	0,058	56,2 (±13,6)
TISS max	19,8 (±6,7)	25,8 (±9,1)	0,007	24,2 (± 8,9)
Katecholaminbedarf (% der Tage)	53,5 (±27,1)	58,9 (±36,7)	0,513	57/ 82,6%
Sepsis (n/%), n=29	7/ 41,2%	22/ 42,3%	0,935	29/ 42%
Beatmete Patienten (n/%), n=57	15/ 88,2%	42/ 80,8%	0,481	57/ 82,6%
Gesamtbeatmungsdauer (h;n=57)	377,5 (±339,2)	442,7 (±558,4)	0,599	425,5 (±507,8)
Aufenthaltsdauer KH (Tage)	81,0 (±56,3)	57,0 (±67,0)	0,155	62,9 (±64,9)
Aufenthaltsdauer IOI (Tage)	33,7 (±22,5)	29,4 (±34,5)	0,555	30,4 (±31,8)
<u>Nierenfunktion bei Aufnahme KH</u>				
Kreatinin (mg/dl) (n=69)	2,2 (±1,5)	1,8 (±1,5)	0,482	2,0 (±1,5)
Cystatin C (mg/dl) (n=14)		2,3 (± 1,0)		2,55 (±1,36)

<u>Leberfunktion bei Aufnahme KH</u>				
Bilirubin (mg/dl)	7,5 (±11,1)	6,5 (±10,1)	0,744	7,1 (±10,4)
Albumin (g/l)	22,7 (±16,3)	21,3 (±14,8)	0,753	30,5 (±6,8)
CHE (x1000 IE/l)	1,8 (±1,9)	1,7 (±2,0)	0,982	3,1 (±1,6)
Quick (%)	67,4 (±26,3)	54,9 (±26,1)	0,101	59,7 (±24,9)
ICG-PDR (n=10)	10,0	12,5 (±0,7)	0,212	9,8 (±2,8)
<u>Leberfunktion bei Aufnahme IOI</u>				
Bilirubin (mg/dl)	11,1 (±14,3)	7,7 (±11,6)	0,387	9,3 (±11,8)
Albumin (g/l) (n=59)	29,7 (±5,0)	26,4 (±7,8)	0,072	27,2 (±7,3)
CHE (x1000 IE/l) (n=59)	2,9 (±2,2)	2,2 (±1,8)	0,338	3,0 (±1,7)
Quick (%)	60,7 (±20,9)	51,0 (±21,0)	0,110	54,2 (±20,4)
ICG-PDR (n=10)	13,7 (±3,5)	16,7 (±5,9)	0,346	11,9 (±6,8)
<u>Leberfunktion während HD</u>				
Bilirubin (mg/dl)	6,5 (±5,5)	8,4 (±7,2)	0,263	7,9 (±6,8)
Albumin (g/l)	25,6 (±3,5)	24,8 (±4,2)	0,409	25,0 (±4,1)
CHE (x1000 IE/l)	2,8 (±1,1)	2,5 (±1,2)	0,380	2,6 (±1,2)
Quick (%)	74,0 (±11,7)	56,4 (±18,8)	0,000	60,7 (±18,8)
ICG-PDR (n=58)	13,4 (±5,6)	9,0 (±6,2)	0,029	9,9 (±6,3)
<u>Dialyse und Antikoagulation</u>				
Tage mit HD	19,4 (±16,8)	19,8 (±25,8)	0,934	19,4 (±22,9)
Dialysatfluss (ml/h)	1935,4 (±267,6)	2270,2 (±470,7)	0,001	2188 (±452)
Blutfluss (ml/min)	98,2 (±13,3)	95,8 (±7,2)	0,484	96 (±9)
Verhältnis Dialysat-Blutfluss	19,9 (±2,8)	23,9 (±5,4)	0,000	22,9 (±5,2)
Dialysedosis (ml Dialysat/h/kg KG)	26,7 (±5,2)	29,7 (±9,3)	0,108	28,9 (±8,5)
Citratdosis (mmol/l Blut)	3,8 (±0,2)	4,1 (±0,3)	0,000	4,0 (±0,3)
Ca-Substitution (mmol/l Dialysat)	1,52 (±0,36)	1,59 (±0,24)	0,499	1,6 (±0,3)
Gesamt Ca	2,48 (±0,12)	2,53 (±0,19)	0,242	2,52 (±0,17)
iCa im extrakorporalen System	0,27 (±0,07)	0,31 (±0,04)	0,083	0,30 (±0,03)
iCa Patient	1,17 (±0,06)	1,13 (±0,08)	0,014	1,14 (±0,08)
<u>Komplikationen</u>				
Ges. Ca/iCa > 2,4 (n/%)	2/ 11,8%	14/ 26,9%	0,199	16/ 23,2%
Gestorben (n/%)	6/ 35,3%	34/ 65,4%	0,029	40/ 58%

Tabelle 15: Vergleich Parameter mit bzw. ohne metabolische Alkalose

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung (±) oder als Anzahl und Anteil der Population in % dargestellt. Signifikante Ergebnisse sind entsprechend hervorgehoben.

4.5.2.1 Metabolische Alkalose und Leberfunktion

Patienten mit einer Hepatitis entwickelten häufiger eine metabolische Alkalose ($p=0,044$). Formal zeigte diese Hepatopathie auch einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer metabolischen Alkalose

(Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho 0,242). Wegen der wenigen Fälle einer Hepatitis (n=10) ist die Aussagekraft jedoch als gering einzuschätzen.

Die Leberfunktion während Hämodialyse scheint einen Einfluss auf die Entstehung einer Alkalose zu haben, zumindest im Hinblick auf Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen bezüglich des Quick-Wertes und der ICG-Clearance ($p=0,000$ bzw. $0,029$). Beide Werte korrelierten auf einem 5%-Signifikanzniveau mit dem Auftreten einer metabolischen Alkalose (Korrelationskoeffizient 0,427 und 0,348).

In einer binär logistischen Regression wurde untersucht, wie hoch der Einfluss jedes gemessenen Leberparameters auf die Entstehung einer Alkalose ist.

Die Modellgüte mit einem Nagelkerke R^2 von 37,2% war gering. Die einzig signifikanten Werte waren Quick und ICG-Clearance während der Dialyseperiode. Allerdings waren die Regressionskoeffizienten beider Variablen sehr klein (0,072 bzw. -0,003). Daher kann man von einem geringen Einfluss der Leberparameter auf eine auftretende metabolische Alkalose ausgehen.

In einer ROC-Kurvenanalyse ergaben die prognostische Wertigkeit des Quick-Werts und der ICG-Clearance eine AUC von 0,785 bzw. 0,736. In der nachfolgenden Abbildung 12 ist außerdem die prognostische Wertigkeit der CHE dargestellt (AUC 0,672). Dieser Wert ist jedoch nicht signifikant ($p=0,071$).

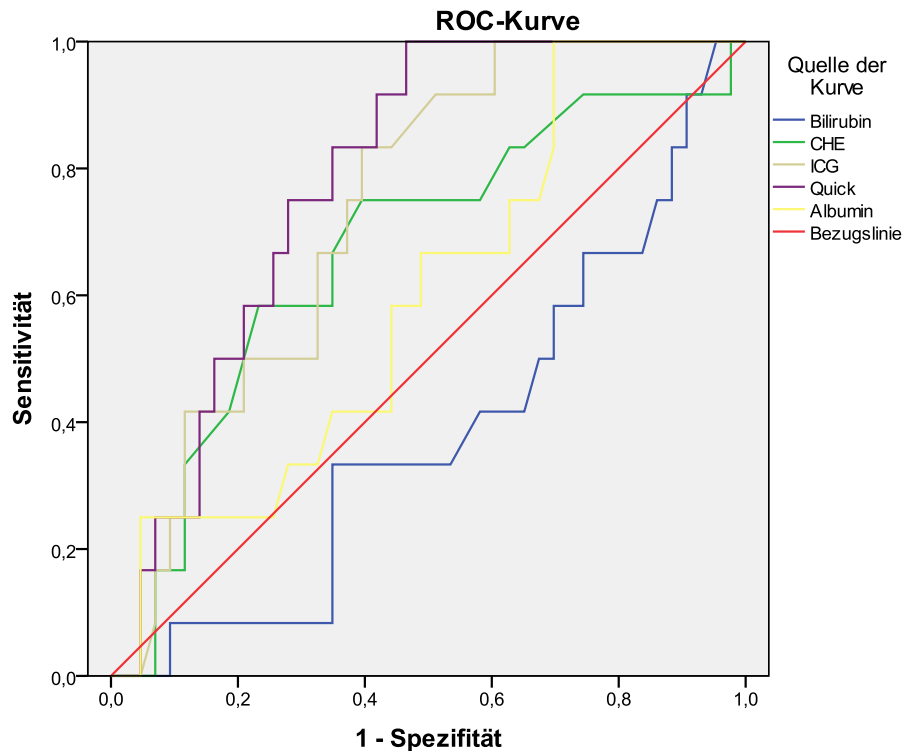


Abbildung 12: ROC-Kurve metabolische Alkalose

AUC: Quick=0,785; ICG=0,736; CHE=0,672; Albumin=0,598; Bilirubin=0,385

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass lediglich der Quickwert und die ICG während der Dialyseperiode einen Einfluss auf das Auftreten einer Alkalose zu haben scheinen.

4.5.2.2 Metabolische Alkalose - Einstellungen der Dialyse und Antikoagulation

Patienten, bei denen eine metabolische Alkalose im Verlauf der Dialyse auftrat, wiesen einen niedrigeren Dialysatfluss auf als Patienten, bei denen diese Komplikation nicht auftrat. Entsprechend unterscheidet sich auch das Verhältnis von Dialysat- zu Blutfluss signifikant.

Die insgesamt applizierte Citratmenge in Patienten mit Alkalose war geringer als in der Vergleichsgruppe. Dies ergibt sich aus gleichen Blutflüssen und Dialysedauern bei signifikant geringerer Citratdosis.

Mittels Korrelationsanalyse wurde der Zusammenhang von Variablen auf das Auftreten einer metabolischen Alkalose geprüft. Der Dialysatfluss und entsprechend auch das Verhältnis Dialysat-/ Blutfluss korrelierten negativ mit erhöhten Bicarbonatwerten (Korrelationskoeffizient -0,338 bzw. -0,270). Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen gegebener Citratdosis und einer metabolischen Alkalose (Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho -0,484; $p=0,000$).

Das ionisierte Calcium lag signifikant höher bei Patienten mit Alkalose verglichen mit denen ohne Alkalose. Zudem bestand eine schwach positive Korrelation (0,299) zwischen ionisiertem Calcium und Alkalose.

Für alle weiteren Variablen konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden.

Führt man die Variablen, die signifikante Unterschiede in den Gruppen aufwiesen, einer Regressionsanalyse zu, um eine Abstufung ihres Einflusses zu ermitteln, zeigt sich der größte Regressionskoeffizient für die Citratdosis (-2,644) und das ionisierte Calcium (7,834). Beide Werte sind jedoch nicht signifikant.

In der ROC-Kurvenanalyse wiesen die Variablen Dialysatfluss, Verhältnis Dialysat-/ Blutfluss und die applizierte Citratmenge einen Verlauf unterhalb der Bezugslinie auf. Daraus lässt sich schließen, dass diese Parameter nicht als prognostische Marker für das Auftreten einer metabolischen Alkalose geeignet sind.

Die AUC für das ionisierte Calcium betrug 0,700.

4.5.2.3 Weitere Einflussvariablen

Es soll nun geklärt werden, ob es neben oben untersuchten Parametern noch weitere gibt, die das Entstehen einer metabolischen Alkalose begünstigen könnten. In einem ersten Schritt wurden alle zwischen den beiden Patientengruppen signifikanten Unterschiede weiter untersucht:

Der maximale TISS Wert korrelierte negativ mit dem Auftreten einer Alkalose.

Demografische Faktoren wie Alter, Geschlecht oder BMI spielten keine Rolle im Zusammenhang mit dem Auftreten einer metabolischen Alkalose.

4.5.2.4 Bicarbonatwerte im Verlauf

	Alle Patienten (n=69)	Metabolische Alkalose (n=17)	Keine metabolische Alkalose (n=52)	Sig.
HCO ₃ Beginn HD (mmol/l)	22,8 ±6,0	25,7 ±6,1	21,9 ±5,6	0,030
HCO ₃ Mittelwert (mmol/l)	25,8 ±4,4	30,7 ±2,7	24,2 ±3,5	0,000
HCO ₃ Min (mmol/l)	18,6 ±5,7	22,6 ±4,8	17,3 ±5,4	0,001
HCO ₃ Max (mmol/l)	31,3 ±5,7	37,5 ±4,7	29,3 ±4,4	0,000

Tabelle 16: Bicarbonatwerte zu Beginn der Dialyse und im Verlauf

Die Daten sind als Mittelwert (±) Standardabweichung dargestellt.

Patienten, bei denen eine metabolische Alkalose im Verlauf der Citratantikoagulation auftrat, wiesen bereits zu Beginn der Dialyse signifikant höhere Bicarbonatwerte auf als Patienten ohne Alkalose (25,7 ±6,1 versus 21,0 ±5,6 mmol/l). Der Anstieg des Bicarbonats im Verlauf der Citratdialyse betrug bei Patienten, die eine Alkalose entwickelten 5 mmol/l, verglichen mit 2,3 mmol/l bei denen, die keine Alkalose entwickelten.

Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem Ausgangswert des Bicarbonats und dem späteren Auftreten einer metabolischen Alkalose während der Dialyse (Korrelationskoeffizient 0,289). Die prognostische Wertigkeit des Ausgangs-Bicarbonats für das Auftreten einer metabolischen Alkalose in der ROC-Analyse lag bei einer AUC=0,693.

4.5.2.5 Metabolische Alkalose und Beatmung

Metabolische Alkalose	Ja	Nein	Sig	Gesamt
Beatmete Patienten (n/%), n=57	15/ 88,2%	42/ 80,8%	0,481	57/ 82,6%
Gesamtbeatmungsdauer (h;n=57)	377,5 (±339,2)	442,7 (±558,4)	0,599	425,5 (±507,8)

Tabelle 17: Beatmung bei metabolischer Alkalose

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung (±) oder als Anzahl und Anteil der Population in % dargestellt.

Zum Ausgleich einer metabolischen Alkalose erfolgt physiologischerweise eine Hypoventilation als respiratorischer Kompensationsmechanismus. Allerdings konnte kein Einfluss einer metabolischen Alkalose unter Citratantikoagulation auf die Beatmungsdauer nachgewiesen werden.

4.5.3 Auftreten beider Komplikationen

Wie in Tabelle 12 und Tabelle 15 zu sehen gibt es zwei Patienten, bei denen beide Komplikationen auftraten, sowohl eine metabolische Alkalose als auch eine Citratakkumulation. Wenn man aber davon ausgeht, dass bei der Entwicklung einer Citratakkumulation der Citratmetabolismus eher schlechter ist als bei einer metabolischen Alkalose, ist das Auftreten beider Komplikationen nur zeitlich versetzt möglich. Dem entspricht auch der Verlauf dieser beiden Patienten:

Der eine litt an einer vorbestehenden Leberzirrhose, der andere wurde wegen akutem Leberversagen ins Krankenhaus aufgenommen. In beiden Fällen bestand initial eine schlechte hepatische Funktion, gemessen an einem hohen MELD-Score (34 und 40). In beiden Fällen kam es formal zu einer Akkumulation des Citrats, wobei der Calcium-Quotient nur leicht erhöht war mit 2,44 und 2,45.

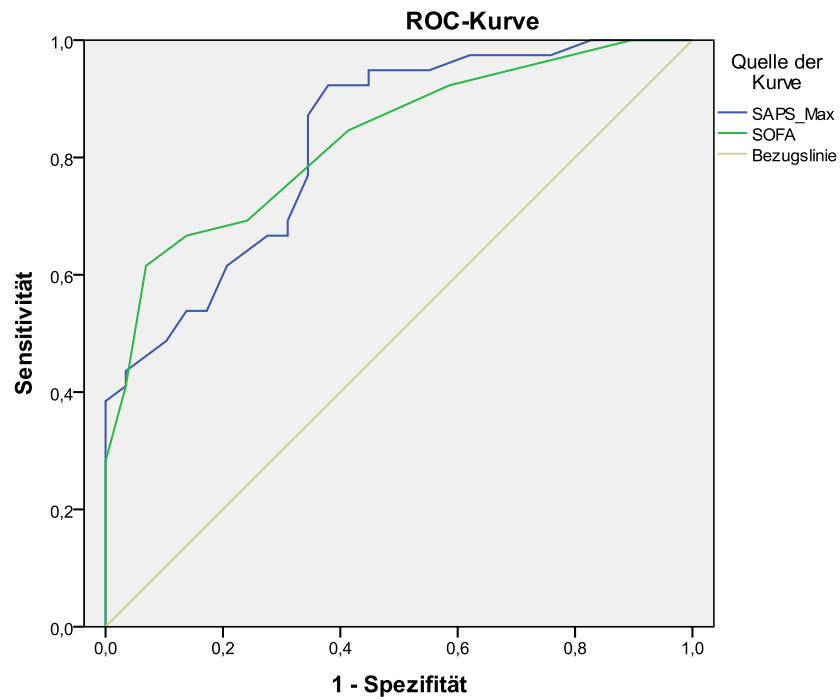
Im weiteren Verlauf der CVVHD kam es in beiden Fällen dann zur Entwicklung einer metabolischen Alkalose.

4.5.4 Auftretende Komplikationen und Mortalität

Von den insgesamt 69 Patienten der Studienpopulation verstarben 40 während des Krankenhausaufenthalts (58%). In weniger als der Hälfte der Fälle (42,5%) konnte eine citratassoziierte Komplikation nachgewiesen werden (11x Citratakkumulation, 6x metabolische Alkalose) (Vgl. Tabelle 12 und Tabelle 15).

In einer Korrelationsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen dem Ereignis Tod und einer Citratanhäufung nachgewiesen werden, aber eine negative Korrelation (-0,263) für das Auftreten einer metabolischen Alkalose und der Mortalität.

Die Vermutung dass die Mortalität eher auf die allgemeine Krankheitsschwere der Patienten zurückzuführen ist, als auf Komplikationen, die bei einer Antikoagulation mit Citrat auftreten, wird auch in der ROC-Analyse bestätigt. Weder die Citratakkumulation (AUC=0,581), noch die metabolische Alkalose (AUC=0,385) haben prognostische Wertigkeit für das Eintreten des Ereignisses Tod. Im Gegensatz dazu zeigten der maximalen SAPS- und SOFA-Score hierfür eine AUC von 0,833 bzw. 0,826.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 13: ROC-Kurve Mortalität - Krankheitsschwere

5 Diskussion

Eine Leberfunktionsstörung soll aufgrund eines verminderten Citratmetabolismus eine Citratantikoagulation erschweren und insbesondere bei einer längerfristigen Anwendung im Rahmen eines kontinuierlichen Verfahrens zu einer Citratakkumulation führen (19) (43) (53).

Diese in der Literatur weit verbreitete Hypothese konnte anhand dieser vergleichsweisen großen retrospektiven Analyse von mehr als 1300 Dialysetagen nicht bestätigt werden: Nur bei einem Viertel der Patienten kam es überhaupt zu einer Citratakkumulation. Zudem konnte kein Zusammenhang zwischen Leberfunktionsstörung und der Entwicklung einer Citratanhäufung nachgewiesen werden. Vielmehr noch kam es bei rund einem Viertel der Patienten zu einer Alkalose, was nur möglich sein kann, wenn Citrat rasch abgebaut wird.

5.1 Patientenkollektiv

Die demographischen Daten unseres Patientenkollektivs sind vergleichbar mit Daten anderer Publikationen. So zeigten sich z.B. vergleichbare Daten bei Alter ($58,2 \pm 19,4$ versus $59,1 \pm 12,4$) (54) und Geschlecht (65,5% Männer versus 68,1%) (7). Bezüglich der Krankheitsschwere wiesen Patienten dieser Studie ähnliche Werte bei SAPS max (55) und Beatmung auf (15). Insgesamt spiegeln vorliegende Daten gut Patienten- und Behandlungsparameter einer Intensivstation wieder und lassen so einen Rückschluss auf andere intensivmedizinischen Zentren zu.

5.2 Dauer der CVVHD

Die regionale Antikoagulation mit Citrat war Gegenstand vieler Studien. In der Regel war jedoch die Dauer der Dialyse und somit der Antikoagulation auf wenige Tage (2-8 Tage) beschränkt (19) (54) (56). In der Literatur wird häufig die Hypothese vertreten, dass der Citrat-Metabolismus überwiegend in der Leber ablaufe (16) (44). Dies wird auch als Erklärung verwendet, warum bei Leberfunktionsstörungen eher

eine Citratakkumulation auftrete. Kramer et al. vermuteten daher auch, dass metabolische Komplikationen bei einer Langzeit-Dialyse ausgeprägter und häufiger vorkommen würden (16). Allerdings fand sich bei unserer Recherche in der Literatur keine Studie, die klar zeigen konnte, dass bei eingeschränkter Leberfunktion die Dialysedauer einen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen bei Citratantikoagulation hat.

In dieser Studie betrug die durchschnittliche Dauer der Dialyse $19,4 \pm 22,9$ Tage mit einer großen Spanne von einem bis 105 Tage. Im Rahmen der Auswertung ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Antikoagulation und dem Auftreten von Komplikationen, insbesondere der Citratakkumulation.

5.3 Effektivität der Antikoagulation

Bei allen Patienten dieser Studie war ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren mit regionaler Citrat-Antikoagulation verwendet worden. Eine suffiziente Antikoagulation im extrakorporalen Kreislauf des Dialysesystems ist sehr wichtig, da es durch den Kontakt von Patientenblut mit Fremdmaterial, Oberflächen und Luft zu einer Gerinnungsaktivierung kommt (57). Insbesondere bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren, die bei kritisch kranken Patienten einer Intensivstation von einigen Autoren als schonende Methode empfohlen werden (58), ist eine adäquate Gerinnungshemmung relevant, um das extrakorporale System und den Filter möglichst lange verwenden zu können. In der Literatur werden Filterstandzeiten von durchschnittlich $22,7 \pm 14,6$ Stunden bei Saner et al. (19) bis $45,4 \pm 25,5$ Stunden bei Hofmann et al. (59) beschrieben. In unserer Studie ergab sich eine durchschnittliche Filterstandzeit von 62,24 Stunden. Eine derart lange Laufzeit zeigt, dass bei idealer Antikoagulation Unterbrechungen der Hämodialyse wegen Austausch des Filters selten sind und die Dialysetherapie daher entsprechend effizient ist. Auf die Dialysedauer von 19,4 Tage ergab sich in unserer Studie ein Bedarf von durchschnittlich 7 Filtern und Systemen. Verglichen mit den Zahlen in der Literatur (19) (59) ergibt sich eine rechnerische Einsparung zwischen 30 bis über 60%, auf der Basis der sonst üblichen Filterstandzeiten.

Die Antikoagulation wird über die applizierte Menge Citrat pro Liter Blut gesteuert. Die Grundeinstellung beträgt 4 mmol Citrat pro Liter Blut (49), wodurch ein Abfall des

ionisierten Calciums auf Werte zwischen 0,25-0,35 mmol/l erreicht wird (60). In dieser Studie lag die durchschnittlich applizierte Menge des Citrats bei 4,0 mmol/l Blut, das ionisierte Calcium lag hierunter extrakorporal bei durchschnittlich 0,3 mmol/l und damit im anvisierten Zielbereich von 0,25-0,35 mmol/l um eine angemessene Antikoagulation zu gewährleisten. In manchen Publikationen werden Werte des ionisierten Calciums von < 0,5 mmol/l im extrakorporalen System vorgeschlagen (61) (62). Obschon die in der Literatur genannten Abbruchraten der Dialyse aufgrund einer Blutgerinnung unter Citrat mit 3,7-4,6% eher gering sind (15) (63), liegen die Filterstandzeiten in der Regel bei weniger als 48 Stunden.

Die in der Literatur beschriebenen Unterschiede bei der Absenkung des ionisierten Calciums sind hauptsächlich im Zusammenhang der Citrat-Einsparung und somit einer möglichst geringen Menge an Citrat im Körperkreislauf zu sehen. Die Höhe des ionisierten Calciums korreliert mit der dem Blut zugeführten Menge an Citrat. Zur Vermeidung von Citrat-assoziierten Komplikationen, insbesondere der Citratakkumulation versuchen manche Autoren daher, weniger Citrat zuzuführen, wodurch die Absenkung des ionisierten Calciums nur bei 0,5 mmol/l liegt aber die Filterstandzeiten noch akzeptabel lang bleiben sollen (61) (62). Vor dem Hintergrund der langen Filterstandzeit in unserer Studie erscheint eine Absenkung des ionisierten Calciums auf Werte zwischen 0,25-0,35 mmol/l wie bei (41) beschrieben sinnvoll und gerechtfertigt. Zumal über die außergewöhnlich lange Dialysedauer in unserer Studie eine inadäquate Antikoagulation nicht nur zu einem steigenden Bedarf an Filter- und Dialysesystemen mit dem hierfür notwendigen personellen und finanziellen Aufwand verbunden wäre, sondern auch in einem erheblichen Umfang ein Blutverlust auftreten würde, da jedes thrombosierte System einen Verlust von ca. 250 ml Blut bedeutet.

5.4 Dialysedosis und Calciumsubstitution

In der Literatur wird bei CVVHD und einer Antikoagulation mit Citrat meistens eine Einstellung des Blutflusses von 100 ml/min und eines Dialysatflusses von 2000 ml/h gewählt (64) (65). Bei einem Patientengewicht von weniger als 80 kg liegt die Dialysedosis entsprechend bei wenigstens 25 ml/kg KG/h. In unserer Studie konnte an 48,5% der Dialysetage diese Standardeinstellungen (Dialysatfluss 2000 ml/h;

Blutfluss 100 ml/min) genutzt werden. Von diesen Standardwerten musste zur Anpassung an das jeweilige Körpergewicht, zur Korrektur des Säure-Basen Haushaltes und beim Auftreten einer Citratakkumulation abgewichen werden. Insgesamt lagen der Dialysatfluss bei durchschnittlich 2188 ± 452 ml/h und der Blutfluss bei 96 ± 9 ml/min. Diese Abweichungen vom Standard lagen bei weniger als 20%, was als angemessene Abweichung beschrieben wurde (64).

Die effektive erreichte Dialyседosis lag hier bei $28,9 \pm 3,5$ ml/h pro kg KG und lag damit oberhalb der wenigstens anzustrebenden 25 ml/h pro kg KG (58).

Während der Filterpassage werden circa 50-80% der bei der Antikoagulation entstandenen Calcium-Citrat-Komplexe aber auch das freie, ionisierte Calcium eliminiert (8). Grund hierfür ist die Verwendung eines calciumfreien Dialysats. Vor Rückgabe des dialysierten Blutes muss daher eine Substitution von Calcium erfolgen. Bei Beginn der Dialyse erfolgte zunächst als Standardeinstellung eine Substitution von 1,7 mmol Calcium je Liter Dialysat (49). Im Verlauf wurde entsprechend dem individuellen Bedarf diese Dosis angepasst. In vorliegender Studie lief das Calciumsubstitutat durchschnittlich mit einer Rate von $1,6 \pm 0,3$ mmol/l Dialysat, worunter das ionisierte Calcium im Körper im Normbereich gehalten werden konnte ($1,14 \pm 0,08$ mmol/l). Diese Substitutionsrate ist vergleichbar mit Angaben in der Literatur, die beispielsweise bei Kalb et al. im Schnitt bei $1,84 \pm 0,3$ mmol/l lag (49).

Interessanterweise scheint der Bedarf der Calciumsubstitution mit der Zeit abzunehmen, dennoch liegen die ionisierten Calciumspiegel im Normbereich. Dieses Phänomen wurde ebenfalls von Wang et al. (66) und Klingele et al. (67) beobachtet. Wang et al. berichtete von einer Patientin, die über insgesamt 120 Tage dialysiert wurde und bei der über den gesamten Zeitraum eine Antikoagulation mit Citrat erfolgte. Nach acht Wochen Dialysetherapie benötigte die Patientin keine Calciumsubstitution mehr, um die Calciumwerte im Serum physiologisch zu halten. Als Grund dafür wurde eine Calcium Freisetzung aus dem Knochen infolge der langen Immobilisation vermutet (66).

Das Phänomen einer Hypercalcämie durch Immobilisation ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bekannt. Im Zuge einer Dialyse wird in solch einer Situation vermehrt Calcium eliminiert, weshalb die Hypercalcämie normalerweise

nicht sichtbar wird. Erfolgt eine Antikoagulation mit Citrat, tritt daher ein sinkender Bedarf der Calciumsubstitution als Ausdruck der vermehrten Freisetzung des Calciums aus dem Knochen auf. Im Extremfall kann eine immobilisationsbedingte Demineralisierung zu spontanen Frakturen führen (66) (67) (68).

In dieser Arbeit konnte dieses Phänomen bestätigt werden: Mit der Dauer der Dialyse nahm der statistische Bedarf an Calciumsubstitution ab. Daher kann aus der Differenz zwischen einer eigentlich zu erwartenden Calciumsubstitution unter einer Antikoagulation mit Citrat und der tatsächlich applizierten Substitutionsmenge der Knochenabbau erkannt und quantitativ abgeschätzt werden.

5.5 Citratakкумуляtion

Als typische Nebenwirkung einer Antikoagulation mit Citrat kann eine systemische Anhäufung dieses Stoffes auftreten, wenn der Citratmetabolismus eingeschränkt ist. In der Regel wird die Citrat-Konzentration nicht bestimmt. Als Indikator für eine Citrat-Akkumulation wird ein erhöhter Calcium-Quotient, der sich aus der Ratio von Gesamtcalcium zu ionisiertem Calcium berechnet, herangezogen. Unter physiologischen Bedingungen liegt das Gesamtcalcium bei 2,2-2,6mmol/l, das ionisierte bei 0,9-1,2mmol/l. Der Quotient liegt daher rechnerisch zwischen 1,8 und 2,4. Kommt es zu einer Citratakкумуляtion, finden sich vermehrt Citrat-Calcium-Komplexe im Serum, die laborchemisch einen Anstieg des Gesamtcalciums bedingen. Gleichzeitig sinkt das ionisierte Calcium, da es von Citrat zu Komplexen gebunden wird. Entsprechend vergrößert sich der Quotient. Ein Überschreiten dieses Quotienten bedeutet für die Patienten ein erhöhtes Risiko einer Hypocalcämie ($iCa < 0,9 \text{ mmol/l}$) mit Symptomen wie Parästhesien, Tetanie, Bradykardie und im schlimmsten Falle Asystolie (15). Meist treten jedoch diese Symptome nicht auf, da bei sinkendem ionisiertem Calcium zunächst die Calcium-Substitution erhöht wird. Neben dem steigenden Quotienten ist daher im klinischen Alltag ein steigender Substitutionsbedarf des Calciums ein Zeichen der Citratakкумуляtion.

Meier-Kriesche et al. haben in ihrer Studie den Grenzwert dieses Quotienten auf $\geq 2,5$ festgelegt (43). Bakker et al. fanden in einer ROC-Kurvenanalyse heraus, dass der beste Prädiktor einer systemischen Citrat Überdosierung bei einem Quotienten von 2,1 liegt (2). Bei Link et al. wird ein Schwellenwert von 2,4 diskutiert, da dieser Wert

zusätzlich einen unabhängigen Prädiktor für die 28-Tage-Mortalität darstellt und mit Leber- und Multiorganversagen assoziiert wird (38). In vorliegender Arbeit wurde die Grenze für das Verhältnis $\text{ges.Ca}/\text{iCa} > 2,4$ festgesetzt. Dies ist einerseits durch die berechnete Obergrenze der physiologischen Verhältnisse begründet, andererseits erlaubt es so eine frühere Identifizierung einer Citratakкумуляtion, noch bevor Symptome auftreten.

Patienten mit einer Leberfunktionstörung sollen aufgrund der eingeschränkten Citrat-Clearance häufiger eine Citratakкумуляtion entwickeln als Patienten mit physiologischer Leberfunktion (69). In einer Untersuchung von Meier-Kriesche trat bei 33% der Patienten mit Leberzirrhose eine Ratio $\text{ges.Ca}/\text{iCa} \geq 2,5$ auf (43). Bei vorliegendem Patientengut trat diese Komplikation weniger häufig auf (23,3%). Zudem konnte in keinem dieser 16 Fälle Symptome einer Hypocalcämie beobachtet werden.

Grundsätzlich darf daher kritisch hinterfragt werden, ob eine Citratakкумуляtion tatsächlich mit einer eingeschränkten Leberfunktion zusammenhängt. In dieser Studie wurden nur solche Patienten aufgenommen, die ein Leberversagen entwickelten, ungeachtet der Frage ob bereits im Vorfeld eine Lebererkrankung vorlag oder nicht. Dennoch trat nur bei knapp einem Viertel der Patienten überhaupt eine Citratakкумуляtion auf. Welche Faktoren möglicherweise hierbei eine tragende Rolle spielen wird weiter unten diskutiert.

Da in der Regel indirekt vom Quotienten des Gesamtcalciums zum ionisierten Calcium auf eine Citratakкумуляtion geschlossen wird, ist es wichtig auch die Ausgangs- und Verlaufswerte des Gesamt- und ionisierten Calciums zu betrachten. Im Schnitt lag der Ausgangswert für Calcium bzw. ionisiertes Calcium unseres Patientenguts bei 2,51/ 1,09 mmol/l und stieg auf 2,54/ 1,13 mmol/l während der Dialyse an. Ein vergleichbarer Anstieg ist auch in anderen Studien zu beobachten, jedoch liegen dort die Ausgangswerte etwas niedriger (2,1 mmol/l (53); 2,17/ 1,10 mmol/l bzw. 2,2/ 1,19 mmol/l (8)).

Bei Auftreten einer Citratakкумуляtion beschreiben Meier-Krische et al. einen Anstieg des Gesamtcalciums auf Werte von 3,18 mmol/l und gleichzeitig einen Abfall des ionisierten Calciums auf 0,94 mmol/l (43). In unserer Arbeit ergab sich bei einer Citratakкумуляtion ebenfalls ein Anstieg des Gesamtcalciums, der aber

vergleichsweise gering ausfiel von 2,54 auf 2,7mmol/l. Zudem fiel das ionisierte Calcium nicht ab, sondern schwankte nur um einen sehr kleinen Betrag von 1,04 auf 1,07 mmol/l. Die Werte blieben jedoch im physiologischen Bereich. Es ist daher zu vermuten dass die in unserer Studie erfolgte Überwachung der Calciumspiegel engmaschiger erfolgte. Es kam deshalb wahrscheinlich weder zu einem starken Abfall des ionisierten Calciums, noch zu einem extremen Anstieg des Gesamtcalciums.

Da das Citrat in der Regel nicht direkt gemessen wird, muss man indirekt auf die tatsächliche Citratmenge im Serum schließen. Dies kann auf der Basis des Anstiegs des Gesamtcalciums unter der Vorstellung, dass diese Differenz den mit Citrat komplexierten Calciumionen entspricht, abgeschätzt werden. Die 16 Patienten, in denen eine Citratakkumulation auftrat, hatten initial ein Gesamtcalcium von 2,54, im Mittel unter der Dialyse von 2,70 und maximal von 3,05 mmol/l. Hieraus ergäbe sich eine Differenz von 0,16 bis 0,51 mmol/l. Diese Werte dürften daher dem tatsächlichen Anteil des systemischen Citrats entsprechen und liegen unterhalb des Grenzwertes von 1,0 mmol/l für Citrat im Serum, für den mit Sicherheit keine toxischen Symptome auftreten sollen (2). In einer Studie von Kramer et al. wurden maximale Citratwerte bei Patienten mit Leberzirrhose von $1,6 \pm 0,5$ mmol/l unter laufender Citratantikoagulation gemessen (16). Erst bei einem Citrat Spiegel von 2,4 mmol/ wurden Symptome einer Citrat Überdosierung beschrieben (70). Im Gegensatz zu diesen Studien liegen die bei unseren Patienten errechneten Citratwerte weit unter einer toxischen Schwelle. Zudem traten bei keinem Patienten Symptome einer Citrat-Intoxikation auf.

Es kann daher vermutet werden, dass bei adäquater Überwachung einer Citrat-Antikoagulation und ggf. Anpassung der Dialysedosis eine Citratakkumulation zwar formal auftreten kann, diese aber klinisch eher als unbedeutsam einzustufen wäre, da zu keinem Zeitpunkt unter den genannten Bedingungen ein im toxischen Bereich liegender Citrat Spiegel erreicht werden dürfte.

Beim Auftreten einer Citratakkumulation sinkt das ionisierte Calcium ab, bzw. der Substitutionbedarf an Calcium steigt (49). Abgesehen von dieser eher symptomatischen Maßnahme kann einer Citratakkumulation durch Änderungen der

Dialysedosis entgegengewirkt werden: Durch Erhöhung des Dialysatflusses wird mehr Citrat über den Dialysefilter eliminiert. Außerdem kann einer Citratakkumulation durch Absenken des Blutflusses und folglich einer niedrigeren Dosis an Citrat entgegengewirkt werden (16) (40) (71). Insgesamt lagen der Dialysatfluss bei durchschnittlich 2188 ± 452 ml/l und der Blutfluss bei 96 ± 9 ml/min. Bei den 16 Patienten, in denen eine Citratakkumulation auftrat, lagen der Dialysatfluss bei durchschnittlich 2234 ± 502 ml/l und der Blutfluss bei 96 ± 8 ml/min verglichen mit den übrigen 53 Patienten, bei denen der Dialysatfluss bei durchschnittlich 2174 ± 438 ml/l und der Blutfluss bei 97 ± 9 ml/min lagen. Da eine Erhöhung des Dialysatflusses auch beim Auftreten einer Säure-Base-Störung erfolgte, dürfte dieser Aspekt teilweise erklären, weshalb die effektiven Flüsse ungeachtet der Citratakkumulation ähnlich sind. Festzuhalten bleibt insbesondere, dass durch relativ geringe Korrekturmaßnahmen eine regionale Antikoagulation mit Citrat auch bei sehr langer Dauer der kontinuierlichen Hämodialyse bei allen Patienten trotz Leberschädigung möglich war und in keinem Fall wegen einer Citratakkumulation abgebrochen werden musste.

5.6 Risiko- und Prognosefaktoren für das Auftreten einer Citratakkumulation

Die Einschränkung der Leberfunktion wird in der Literatur mit dem Auftreten einer Citratakkumulation assoziiert (69). Daher wurde in dieser Arbeit untersucht, inwieweit einzelne Parameter der Leberfunktion als Prognoseparameter für das Auftreten einer Citratakkumulation dienen könnten.

Die Höhe des MELD-Scores bei Beginn der Hämodialyse unterschied sich signifikant zwischen Patienten, bei denen eine Citratakkumulation auftrat verglichen mit denen ohne diese Komplikation (33,1 versus 28,8, $p < 0,001$). In anderen Studien werden MELD-Scores bis durchschnittlich 36 Punkten berichtet (15). Allerdings korreliert der MELD-Score nur gering mit der Erhöhung des Quotienten $\text{ges.Ca}/\text{iCa}$. In der ROC-Analyse ergibt sich eine AUC von 0,741 für die Vorhersagekraft des MELD-Scores für das Auftreten einer Citratakkumulation. Soweit die Literaturrecherche ergab, wurde der MELD-Score bislang nicht als Prädiktor für das Auftreten einer Citratakkumulation beschrieben.

Schultheiß et al. identifizierten in ihrer Untersuchung die Prothrombin-Zeit als prädiktiven Faktor einer Citratakkumulation (15). Dies konnte in unserer Studie allerdings nicht bestätigt werden. Der Quick-Wert weist zwar zu zwei Zeitpunkten (Aufnahme IOI und während HD) signifikant unterschiedliche Werte zwischen den Patienten mit im Vergleich zu denen ohne Citratakkumulation auf, in der ROC-Analyse ergab sich aber kein relevanter Vorhersagewert ($AUC < 0,7$). Übereinstimmend mit den Veröffentlichungen von Kramer et al. (16) und Schultheiß et al. (15) fungieren Leberfunktionsparameter, wie Bilirubin, Cholinesterase, Albumin, Prothrombin-Zeit oder ICG-PDR nicht als prädiktive Werte einer Citratakkumulation.

Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass obschon in der Literatur die Leberfunktion als relevant für den Citratmetabolismus dargestellt wird, in keiner Studie bislang die oben genannten Parameter zur Einschätzung der Leberfunktion mit dem Auftreten einer Citratakkumulation korrelieren bzw. als Prädiktor hierfür dienen könnten. Abgesehen vom MELD-Score, der letztlich auf Basis des Bilirubins, des Quick-Wertes und des Kreatininwertes berechnet wird, ergab sich auch in unserer Studie kein Hinweis, dass oben aufgeführte hepatische Parameter verlässliche Vorhersagekraft für das Auftreten einer Citratakkumulation haben könnten.

Selbst bei den Patienten, bei denen ein Leberersatzverfahren durchgeführt werden musste, kam es in 5 von 8 Fällen (Leberpherese), bei denen Citrat zur Antikoagulation verwendet wurde, nicht zu einem vermehrten Auftreten von Citratakkumulationen, obwohl das hierbei dem Blut zugeführte Citrat komplett metabolisiert wird. Der Metabolismus von Citrat muss daher in erheblichem Umfang auch extrahepatisch möglich sein. Da sich im Rahmen der Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf eine Citratakkumulation weder das Alter oder das Geschlecht, noch der BMI als relevante Faktoren identifiziert werden konnten, scheint die Muskelmasse keine tragende Rolle zu spielen. Es kann spekuliert werden, ob eine Störung des Citratmetabolismus nicht vielmehr ein Problem auf zellulärer Ebene widerspiegelt. Hierzu würde die Beobachtung von Nurmohamed et al. passen, dass Patienten mit einer Akkumulation von Citrat schwerer erkrankt seien (55). Diese Hypothese konnte anhand unserer Studie jedoch nicht wirklich belegt werden, da kein Zusammenhang zwischen Komplikationen, Komorbiditäten oder der Krankheitsschwere (dargestellt als SAPS- und TISS-Score) und dem Auftreten einer Citratakkumulation nachgewiesen werden konnte.

Allerdings ergab die Studie von Link et al. einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Citratakkumulation und der Mortalität, bzw. der ICG-Clearance (38).

Es erscheint daher sinnvoll, in zukünftigen Studien weniger auf die Leberfunktion, als vielmehr auf anderweitige Funktionsstörungen einzugehen, um den Pathomechanismus einer Citratakkumulation besser untersuchen zu können. Eventuell spielt hierbei beispielsweise die Mikrozirkulation eine wesentlich bedeutsamere Rolle verglichen mit der Leberfunktion. Diese Hypothese basiert auf der Tatsache, dass ein Citratmetabolismus nur unter aeroben Bedingungen möglich ist.

Es kann somit vermutet werden, dass bei adäquater Änderung der Dialysedosis dem Auftreten bzw. Fortschreiten einer Citratakkumulation begegnet werden kann und daher die Dialysedauer selbst bei Leberfunktionsstörung eigentlich keinen Einfluss darauf hat.

5.7 Metabolische Alkalose

Citrat, das im Zuge der Antikoagulation in den Körper gelangt, wird dort zu Bicarbonat metabolisiert. Dabei entstehen aus einem Mol Citrat drei Mol Bicarbonat, HCO_3 (5) (19) (39). Ein vermehrter Citratabbau und eine adäquate Elimination des Bicarbonats führen zu einem Anstieg des pH-Wertes $> 7,45$, also einer metabolischen Alkalose. Diese gilt daher als eine typische Nebenwirkung einer Antikoagulation mit Citrat. Dem kann durch die Verwendung eines Dialysats mit entsprechend niedrigem Bicarbonat entgegengewirkt werden (s. 3.3) oder durch eine Anpassung des Blut- und Dialysatflusses korrigiert werden. (49)

Die Angaben in der Literatur für das Vorkommen einer metabolischen Alkalose unter Citratantikoagulation reichen von 29% (49) bis 55% (39). In unserer Untersuchung trat diese bei 24,6% auf.

Daher wurde untersucht, ob es Faktoren gibt, die das Entstehen einer metabolischen Alkalose begünstigen und ggf. als prognostischer Marker dienen könnten. Die Prothrombinzeit und die ICG-Clearance zeigten in der Patientengruppe mit Auftreten einer metabolischen Alkalose signifikant höhere Werte verglichen mit den Verbleibenden, in denen keine metabolische Alkalose auftrat (74 versus 56% und

13,4 versus 9,0). Dieses Ergebnis stützt die These, dass für die Entstehung einer metabolischen Alkalose die Leberfunktion relativ gut sein muss. Allerdings ergaben sich in der Regressionsanalyse für beide Variablen sehr kleine Koeffizienten (0,072 bzw. 0,003), wenngleich diese formal signifikant sind. In der ROC- Analyse lag die AUC des Quickwertes als Prädiktor für das Auftreten einer metabolischen Alkalose bei 0,785, die AUC der ICG-Clearence lag bei 0,736.

In der Summe ergab sich daher für einzelne Parameter, die die Leberfunktion widerspiegeln eine Assoziation mit der Entstehung einer metabolischen Alkalose. Ein überzeugender Beweis für die Bedeutung der Leberfunktion für den Metabolismus des Citrats lässt sich hiervon aber nicht ableiten.

Vielmehr würde man bei Patienten mit einer vorbestehender Leberschädigung und demnach eines reduzierten Citratmetabolismus doch eher die Entstehung einer metabolischen Alkalose ausschließen wollen. Interessanterweise trat in unserer Studie trotz Leberinsuffizienz in 17 Fällen eine metabolische Alkalose auf. Eine vergleichbare Beobachtung machten auch Schultheiß (15) und Kramer (16). Darüber hinaus zeigte sich in der Untersuchung von Kramer kein Unterschied in der Häufigkeit zwischen Patienten mit und ohne vorbeschriebener Leberzirrhose (16).

Daher scheint die Überlegung, dass bei eingeschränkter Leberfunktion ein verminderter Citratabbau bestehe und folglich eine metabolische Alkalose eigentlich gar nicht entstehen dürfte, nicht haltbar. Im Umkehrschluss weist dies aber auch darauf hin, dass die Leber zwar eine wichtige Rolle beim Abbau von Citrat besitzt, aber auch andere, bislang weniger gut untersuchte Mechanismen eine relevante Rolle spielen müssen, insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion (vgl. Absatz 5.6).

Das Auftreten einer metabolischen Alkalose führt unter physiologischen Bedingungen u.a. zu einer respiratorischen Korrektur durch Absenken der Atemfrequenz. Durch eine verminderte Atemtätigkeit steigt das CO_2 und führt zu einer respiratorischen Azidose, wodurch die metabolische Alkalose ausgeglichen werden kann. Bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion ist ein renaler Ausgleich der Alkalose nicht möglich. Da alle eingeschlossenen Patienten dialysepflichtig waren, kann ein effektiver renaler Ausgleich einer Alkalose ausgeschlossen werden.

Theoretisch kann eine metabolische Alkalose daher bei diesen Patienten zu einer Verlängerung der Beatmungsdauer führen, da eine CO₂-Akkumulation zum Ausgleich einer metabolischen Alkalose insbesondere in der Phase des Weanings kontraproduktiv wäre. Allerdings zeigten sich beim Vergleich der Beatmungsdauer keine längeren Beatmungszeiten bei den Patienten, die eine metabolische Alkalose entwickelten gegenüber den anderen Patienten.

5.8 Mortalität

Die Mortalität kritisch kranker Patienten, die akut dialysepflichtig werden, ist trotz moderner intensivmedizinischer Behandlung nach wie vor hoch (72). Die Krankenhausmortalität variiert bei diesen Patienten zwischen 40-75% (73) (74) (75). In unserer Studie ist die Mortalitätsrate vergleichbar hoch und lag bei 58%.

Die Krankenhausmortalität kann auch über den SAPS, Simplified Acute Physiology Score, geschätzt werden. Dieser Score evaluiert die Krankheitsschwere der Patienten und berechnet sich aus 12 physiologischen Parametern, Alter, Aufnahmestatus (geplant chirurgisch, nicht-geplant chirurgisch oder medizinisch) und drei Formen der Grunderkrankung (metastasiertes Tumorleiden, maligne hämatologische Erkrankung, AIDS). (76)

Die Patienten wiesen in vorliegender Arbeit einen durchschnittlichen maximalen SAPS von $56,2 \pm 13,6$ auf. Bei diesem Wert würde man die Mortalität auf etwas über 50% schätzen, was dem tatsächlichen Wert sehr nahe kommt.

Komplikationen, die häufig im Zuge einer Antikoagulation mit Citrat auftreten, wurden bei 31 Patienten nachgewiesen. Bei Überlebenden und Verstorbenen traten citratassoziierte Nebenwirkungen ungefähr gleich häufig auf (42,5% und 48,3%). Dies lässt vermuten dass weder eine Citratakkumulation noch eine metabolische Alkalose die Mortalität beeinflussen.

5.9 Limitationen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse klinischer Daten. In Einzelfällen waren daher manche Laborparameter nicht zu allen Zeitpunkten, die zu

Auswertungszwecken festgelegt wurden, vorhanden, was im Einzelfall einer statistisch validen Auswertung entgegenstand. Aufgrund der engmaschigen Kontrollen der Calciumwerte ergaben sich meist nur geringe Änderungen, die im Zuge der statistischen Auswertung (Tagesdurchschnittswerte) kaum noch zu erkennen sind.

Obwohl die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit 69 eher gering ist, was den sehr spezifischen Auswahlkriterien und der monozentrischen Auswertung geschuldet war, ist die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Dialysen mit 1339 recht hoch, zumal im Vergleich zu anderen Untersuchungen mit 15 (77) bis 28 Patienten mit lediglich 43 Dialysen (15) bis hin zu 58 Patienten (43).

5.10 Schlussfolgerung

Bei Akutdialysen gewinnt Citrat als Antikoagulans immer mehr an Bedeutung und stellt eine günstige Alternative zu Heparin vor allem bei blutungsgefährdeten Patienten dar (17). Citrat wird unter anderem in der Leber metabolisiert. Daher kann der Citrat-Metabolismus bei Leberinsuffizienz eingeschränkt sein, wodurch bei regionaler Antikoagulation das Auftreten einer Citratakkumulation begünstigt werden kann (7) (15). Aufgrund dessen wird eine Leberfunktionsstörung häufig als Kontraindikation einer regionalen Antikoagulation mit Citrat gesehen (78).

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass trotz einer ausgeprägten Leberfunktionsstörung eine Antikoagulation mit Citrat problemlos durchgeführt werden kann. Fast die Hälfte aller Dialysen konnte mit einer Standardeinstellung von Dialysat- und Blutfluss durchgeführt werden. Trotz einer außergewöhnlich langen Dialyseperiode von durchschnittlich 19 Tagen entwickelten nur 16 Patienten eine Citratakkumulation. In keinem Fall kam es zu klinischen Symptomen, die eine Umstellung der Antikoagulation oder Unterbrechung der Dialyse notwendig machten. Durch geringe Änderungen der Dialysedosis konnte eine Citratakkumulation ggf. beseitigt bzw. einer erneuten Entstehung vorgebeugt werden. Im Zuge der indirekten Bestimmung der Citrat Spiegel lagen die maximal erreichten Werte weit unterhalb der in der Literatur als toxisch beschriebenen Spiegel. Kein Patient entwickelte Symptome einer Citrat-Überdosierung.

Obschon in der Literatur die Leberfunktion als besonders bedeutsam für den Citratstoffwechsel dargestellt wird (16) (19) (43), erwies sich in Korrelations- und Regressionsanalysen lediglich der MELD-Score als prognostischer Parameter für das Auftreten einer Citratakkumulation. Die Krankheitsschwere oder demographische Parameter wie das Geschlecht oder das Alter ergaben keine Korrelation mit dem Auftreten einer Citratakkumulation. Daher besteht der Verdacht, dass weniger die Leberfunktion per se denn vielmehr zelluläre Pathomechanismen, bzw. die Mikrozirkulation eine entscheidende Rolle für das Auftreten einer Citratakkumulation spielen, da letztlich in allen Zellen Citrat abgebaut werden kann – aber nur bei aeroben Bedingungen.

Eine metabolische Alkalose trat bei 24,6% der Patienten trotz einer schweren Leberinsuffizienz auf. In diesen Fällen muss der Citratabbau folglich extrahepatisch abgelaufen sein - ein wichtiges Argument dafür, dass die Leber weder alleine noch maßgeblich für den Citratmetabolismus verantwortlich sein kann.

Eine Korrektur dieser Störung des Säuren-Basen-Haushalts gelang durch Änderungen der Dialysedosis. In keinem Fall musste die Dialyse abgebrochen oder die Antikoagulation mit Citrat beendet werden. Zudem ergaben sich keine klinisch fassbaren negativen Auswirkungen der metabolischen Alkalose, auch nicht im Hinblick auf die Beatmungsdauer oder die Mortalität.

Zusammengefasst lässt sich festhalten:

Der Leber wird im Citratmetabolismus eine wichtige Rolle zugesprochen. Aufgrund dessen ist anzunehmen, dass Komplikationen einer Citratantikoagulation eher bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung auftreten. Allerdings gibt es keinen geeigneten hepatischen Parameter, der zuverlässig das Auftreten von Komplikationen einer Antikoagulation mit Citrat vorhersagt.

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist die regionale Antikoagulation mit Citrat bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie dennoch problemlos möglich. Durch engmaschige Kontrollen des ionisierten- und Gesamtcalciums können metabolische Komplikationen frühzeitig erkannt werden. Mittels Änderungen der Dialysedosis unter anderem durch Anpassung des Blut- und Dialysatflusses lassen sich diese Probleme rasch korrigieren.

6 Literaturverzeichnis

1. **Mehta, Ravindra L, et al.** A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney International*. 2001, 60.
2. **Bakker, AJ, et al.** Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. *Clin Chem Lab Med*. 2006, 44.
3. **Favre, H, Martin, PY und Stoermann, C.** Anticoagulation in continuous extracorporeal renal replacement therapy. *Semin Dial*. 1996, 9.
4. **Strobl, Karin, et al.** A target-oriented algorithm for citrate-calcium anticoagulation in clinical practice. *Blood Purif*. 2013, 36.
5. **Klinge, Matthias.** Antikoagulation bei Nierenersatztherapie auf der Intensivstation. *Der Nephrologe*. Februar 2011.
6. **Faybik, Peter, et al.** Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system. *Crit Care Med*. 2011, 39.
7. **Hetzel, Gerd R, et al.** Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011, 26.
8. **Kozik-Jaromin, Justyna, et al.** Citrate pharmacokinetics and calcium levels during high-flux dialysis with regional citrate anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009, 24.
9. **Tobe, SW, et al.** A novel regional citrate anticoagulation protocol for CRRT using only commercially available solutions. *Journal of Critical Care*. 2003, 18.
10. **Swartz, R, et al.** Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using citrate anticoagulation. *Clin Nephrol*. 2004, 61.
11. **Balik, M, et al.** Prostacyclin versus citrate in continuous haemofiltration: an observational study in patients with high risk of bleeding. *Blood Purif*. 2005, 23.

12. **Schilder, Louise, et al.** Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Critical Care*. 2014, 18; 472.
13. **Morabito, S, et al.** Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014.
14. **Oudemans-van Straaten, HM, et al.** Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 2009, 37.
15. **Schultheiß, Caroline, et al.** Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Critical Care*. 2012, 16.
16. **Kramer, Ludwig, et al.** Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003, 31.
17. **Patel, Sameer und Wendon, Julia.** Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure- time for a rethink. *Crit Care*. 2012, 16.
18. **Leung, Anne Kit-Hung, et al.** A Retrospective Review of the Use of Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemofiltration for Critically Ill Patients. *Critical Care Research and Practice*. 2013.
19. **Saner, Fuat H., et al.** Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in liver transplant patients requiring post-operative renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012, 27.
20. **Tan, Han Kim, et al.** Antikoagulation Minimization Is Safe and Effective in Albumin Liver Dialysis Using the Molecular Adsorbent Recirculating System. *Artificial Organs*. 2007, 31, S. 193-199.
21. **De Gasperi, A., et al.** Acute Liver Failure: Managing Coagulopathy and the Bleeding Diathesis. *Transplantation Proceedings*. 2009, 41, S. 1256-1259.
22. **Meijers, B.K.I., et al.** Major Coagulation Disturbances During Fractionated Plasma Separation and Adsorption. *American Journal of Transplantation*. 2007, 7, S. 2195-2199.
23. **Gottlieb, ME, et al.** Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg*. mar, 1984, 119(3).
24. **Hugo van Aken, Konrad Reinhard, Michael Zimpfer, Tobias Welte.** *Intensivmedizin*. s.l. : Georg-Thieme Verlag, 2007.

25. **Kholoussy, AM, Pollack, D und Matsomuto, T.** Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Critical Care Medicine*. 1984, 12.
26. **Kamath, Patrick S. und Kim, W. Ray.** The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology*. 2007, März.
27. **Wiener, Russel, et al.** Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and Allocation of Donor Livers. *Gastroenterology*. 2003, 124.
28. **Tolwani, Ashita.** Continuous Renal-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2012, 367, S. 2505-2514.
29. **Vinsonneau, Christophe, et al.** Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2006, 368.
30. **Schefold, Joerg C, et al.** The effect of continuous versus intermittent renal replacement on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*. 2014, 18.
31. **Ronco, Claudio.** Continuous dialysis is superior to intermittent dialysis in acute kidney injury of critically ill patients. *Nature Clinical Practice, Nephrology*. 2007, 3.
32. **Rabindranath, Kannaiyan S, et al.** Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
33. **Wald, Ron, et al.** The Association Between Renal Replacement Therapy Modality and Long-Term Outcomes Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care Medicine*. 2014, 42, S. 868-877.
34. **Ostermann, Marlies, et al.** Heparin algorithm for anticoagulation during continuous renal replacement therapy. *Critical Care*. 2010, 14.
35. **Baldwin, Ian und Fealy, Nigel.** Clinical nursing for the application of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Seminars in Dialysis*. 2009, 22.
36. **Selleng, Kathleen, Warkentin, Theodore E und Greinacher, Andreas.** Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2007, 35.

37. **Selleng, S, et al.** Heparin-induced thrombocytopenia in patients requiring prolonged intensive care unit treatment after cardiopulmonary bypass. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2008, 6.
38. **Link, Andreas, et al.** Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Critical Care*. 2012, 16.
39. **Morgera, Stanislao, et al.** Metabolic Complications during Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Vevnovenous Hemodialysis: Single-Center Experience. *Nephron Clin Pract*. 2004, 97.
40. **Tolwani, Ashita und Wille, Keith M.** Advances in Continuous Renal Replacement Therapy: Citrate Anticoagulation Update. *Blood Purif*. 2012, 34.
41. **Calatzis, A., et al.** Citrate Anticoagulation for Extracorporeal Circuits: Effects on Whole Blood Coagulation Activation and Clot Formation. *Nephron*. 2001, 89.
42. Scielo. *Utility of fibrin glue in endoscopy*. [Online] 09 2009. [Zitat vom: 20. 10 2014.] http://www.scielo.org.co/img/revistas/rcg/v24n3/en_a13f9.jpg.
43. **Meier-Kriesche, Herwig-Ulf, et al.** Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med*. 2001, 29.
44. **Wexler, Irving B, et al.** The fate of citrate in erythroblastotic infants treated with exchange transfusion. *J Clin Invest*. 1949, 28, S. 123-127.
45. **Oudemans-van Straaten, H.M.** Review and guidelines for regional anticoagulation with citrate in continuous hemofiltration. *NVIC Comittee Nephrology and Intensive Care*. 2007.
46. **Löffler, Georg, Petrides, Petro E. und Heinrich, Peter C.** *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg : Springer-Verlag, 2007. S. 478-488.
47. **Rassow, Joachim, et al.** *Duale Reihe Biochemie*. Stuttgart : Georg-Thieme-Verlag, 2006. S. 110-122.
48. **Oudemans-van Straaten, Heleen M, Kellum, John A und Bellomo, Rinaldo.** Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy- heparin or citrate? *Critical Care*. 2011, 15, S. 202.

49. **Kalb, Robert, et al.** Regional Citrate Anticoagulation for High Volume Continuous Venovenous Hemodialysis in Surgical Patients With High Bleeding Risk. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2013, 17.
50. **Galla, John H.** Disease of the Month: Metabolic Alkalosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000, 11, S. 369-375.
51. **Tompkins, Dale und Toffaletti, John.** Enzymic determination of citrate in serum an urine, with use of the Worthington "ultrafree" device. *Clin Chem*. 1982.
52. **Ludbrook, John und Wynn, Victor.** Citrate Intoxication: a clinical and experimental trial. *British Medical Journal*. 1958.
53. **Zheng, Yin, et al.** Citrate Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *PLOS ONE*. 2013, 8.
54. **Palsson, Runolfur und Niles, John L.** Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with a high risk of bleeding. *Kidney International*. 1999, 55.
55. **Nurmohamed, Shaikh A, et al.** Continuous venovenous haemofiltration with citrate-buffered replacement solution is safe and efficacious in patients with bleeding tendency: a prospective observational study. *BMC Nephrology*. 2013, 14.
56. **Park, Joon-Sung, et al.** Regional Anticoagulation with Citrate is Superior to Systemic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2011, 26.
57. **Ouseph, Rosemary und Ward, Richard A.** Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Seminars in Dialysis*. 2000, 13.
58. **Jörres, Achim, et al.** A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2 renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013.
59. **Hofmann, Michael R, et al.** A novel method for regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration (CVVHF). *Renal Failure*. 2002, 24.
60. **Zick, G, et al.** Continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure- A prospective observational study. *Anästhesi Intensivmed*. 2009.

61. **Zhang, Ling, et al.** Simplified regional citrate anticoagulation using calcium-containing replacement solution for continuous venovenous hemofiltration. *J Artif Organs*. 2013, 16.
62. **Tolwani, Ashita, et al.** A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006, 1.
63. **Morabito, Santo, et al.** Continuous venovenous hemodiafiltration with a low citrate dose regional anticoagulation protocol and a phosphate-containing solution: effects on acid-base status and phosphate supplementation needs. *BMC Nephrology*. 2013, 14.
64. **Morgera, Stanislao, et al.** A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of acid-base status. *Crit Care Med*. 2009, 37.
65. **Ronco, Claudio, et al.** Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *The Lancet*. 2000, 356.
66. **Wang, Pei-Li, et al.** Bone resorption and "relative" immobilization hypercalcemia with prolonged continuous renal replacement therapy and citrate anticoagulation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004, 44.
67. **Klinge,le, Matthias, et al.** The gap between calculated and actual calcium substitution during citrate anticoagulation in an immobilised patient on renal replacement therapy reflects the extent of bone loss- a case report. *BMC Nephrology*. 2014, 15, S. 163.
68. **Baumann, W.A., et al.** Continuous Loss of Bone During Chronic Immobilization: A Monozygotic Twin Study. *Osteoporosis International*. 1999, 10.
69. **Apsner, R, et al.** Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1997, 109.
70. **Bunker, John P, Bendixen, Henrik H und Murphy, Anna J.** Hemodynamic Effects of intravenously Administered Sodium Citrate. *New England Journal of Medicine*. 1962.
71. **Lanckohr, Christian, Hahnenkamp, Klaus und Bosch, Matthias.** Continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation: do we really know the details? *Curr Opin Anesthesiol*. 2013, 26.

72. **Mehta, Ravindra, et al.** Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *Journl of the American Society of Nephrology*. 2002, 13.
73. **Fiaccadori, Enrico, et al.** Predicting patient outcome from acute renal failure comparing three general severity of illness scoring systems. *Kidney International*. 2000, 58.
74. **Uchino, Shigehiko, et al.** Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005, 294.
75. **Maher, E.R., et al.** Prognosis of critically-ill patients with acute renal failure: APACHE II Score and other predictive factors. *Quarterly Journal of Medicine*. 1989.
76. **Le Gall, Jean-Roger, Lemeshow, Stanley und Saulnier, Fabienne.** A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/ North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993, 270.
77. **De Vico, P, et al.** Safety and Efficacy of Citrate Anti-Coagulation Continuous Renal Replacement Therapies in Post-Cardiac Surgery Patients With Liver Dysfunction. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2015.
78. **Meijers, Björn, et al.** A prospective randomized open-label crossover trial of regional citrate anticoagulation vs. anticoagulation free liver dialysis by the Molecular Adsorbents Recirculating System.
79. **Bagshaw, Sean M., et al.** Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective ovservational study in an adult regional critical care system. *Journal of Critical Care*. 2005, 20.
80. **Kleger, Gian-Reto und Fässler, Edith.** Can circuit lifetime be a quality indicator in continuous renal replacement therapy in the critically ill? *The international Journal of artificial organs*. 2010, 33.
81. **Mehta, Ravindra L, et al.** Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney International*. 1990, 38.
82. **Manns, M, Sigler, MH und Teehan, BP.** Continuous renal replacement therapies: an update. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998, 32.
83. **Brain, Matthew, et al.** Calcium flux in continuous venovenous haemodiafiltration with heparin and citrate anticoagulation. *Crit Care Resusc*. 2011, 13, S. 72-81.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gerinnungskaskade, Calcium-abhängige Schritte der Blutgerinnung (42)	16
Abbildung 2: schematische Darstellung Citrat-Dialyse.....	17
Abbildung 3: Calcium bei Citratantikoagulation und Akkumulation von Citrat unter laufender CVVHD.....	19
Abbildung 4: Patientenpopulation	29
Abbildung 6: Ursachen der Leberinsuffizienz	31
Abbildung 7: Dialyseindikation.....	34
Abbildung 7: Anteil der Dialysen mit Standardeinstellungen und angepassten Einstellungen.....	35
Abbildung 8: Boxplot zur Darstellung der Calcium-Substitution in Bezug auf die Hämodialyse-Tage	38
Abbildung 9: Komplikationen unter Citratantikoagulation	39
Abbildung 10: Streudiagramm Quick - Ca-Quotient.....	46
Abbildung 11: ROC-Kurve Ca-Quotient.....	48
Abbildung 12: ROC-Kurve metabolische Alkalose	55
Abbildung 13: ROC-Kurve Mortalität - Krankheitsschwere	59

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: erhobene allgemeine Daten für jeden Patienten	24
Tabelle 2: Patientendaten und Komorbiditäten	30
Tabelle 3: Nierenfunktionswerte im Verlauf	30
Tabelle 4: Lebererkrankung und -parameter im Verlauf.....	32
Tabelle 5: Krankheitsschwere auf der Basis von Scores, Sepsis, Beatmungszeiten und Aufenthaltsdauer	33
Tabelle 6: Dialyse.....	35
Tabelle 7: Citrat-Antikoagulation, Komplikationen und Konsequenzen	37
Tabelle 8: Korrelation Liegezeit - Ca-Substitution.....	38
Tabelle 9: Ges. Ca/ iCa und Differenz zu Tag 1 HD	40
Tabelle 10: Bicarbonatwerte mit Differenz zum Ausgangswert	41
Tabelle 11: Einstellungen Dialyse und Antikoagulation bei Alkalose, Azidose, Citratakkumulation und Hypercalcämie	42
Tabelle 12: Vergleich Parameter bei Ca-Quotient >2,4 bzw. <2,4	45
Tabelle 13: Regressionsanalyse Ca-Quotient und Parameter der Leberfunktion.....	47
Tabelle 14: Vergleich Ca Tag 1 und Anstieg während HD.....	50
Tabelle 15: Vergleich Parameter mit bzw. ohne metabolische Alkalose	53
Tabelle 16: Bicarbonatwerte zu Beginn der Dialyse und im Verlauf.....	57
Tabelle 17: Beatmung bei metabolischer Alkalose	57

9 Publikationen / Dank

9.1 Kongressbeiträge (Poster)

1. Theresa Stadler, Alexander Raddatz MD, Wakiko Hubner MD, Aaron Poppleton MD, Danilo Fliser MD, Matthias Klingele MD (2014);
Anticoagulation with Citrate for CRRT in critically ill patients with severe liver dysfunction: adequate dialysis dose helps to prevent accumulation of citrate
51st ERA-EDTA Congress, Amsterdam, Niederlande; 31.Mai - 3. Juni 2014
2. Theresa Stadler, Alexander Raddatz MD, Wakiko Hubner MD, Aaron Poppleton MD, Danilo Fliser MD, Matthias Klingele MD (2014);
Predictive factors for accumulation of citrate during continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction
51st ERA-EDTA Congress, Amsterdam, Niederlande; 31.Mai - 3. Juni 2014
3. Theresa Stadler, Alexander Raddatz, Wakiko Hubner, Aaron Poppleton, Danilo Fliser, Matthias Klingele (2014);
Regionale Antikoagulation mit Citrat bei kontinuierlicher Dialyse bei kritisch Kranken mit schwerer Leberdysfunktion
6. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Berlin, Deutschland, 6. - 9. September 2014
4. Theresa Stadler, Alexander Raddatz, Wakiko Hubner, Aaron Poppleton, Danilo Fliser, Matthias Klingele (2014);
Prädiktive Faktoren für eine Citratkumulation bei kontinuierlicher Dialyse und Antikoagulation mit Citrat bei kritisch Kranken mit schwerer Leberdysfunktion
6. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Berlin, Deutschland, 6. - 9. September 2014

9.2 Originalartikel

Matthias Klingele MD, Theresa Stadler, Wakiko Hubner MD, Aaron Poppleton MD, Danilo Fliser MD, Timo Speer MD, Alexander Raddatz MD

Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with impaired liver function

Eingereicht bei Crit Care Med Mai 2015

9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Fliser, für die freundliche Überlassung des Themas und die gute Betreuung bedanken.

Ein großer Dank gilt außerdem Herrn Dr. Klingele, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und ein großartiger Betreuer war.

Desweiteren danke ich Herrn Dr. Raddatz für die Unterstützung von anästhesiologischer Seite.

Zum Schluss gilt ein besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets unterstützen und immer für mich da sind.

